

Année 1975

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monique, Yvonne GRANET

née le 7 Novembre 1947 à Vergongheon (Haute-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

1975

LE SYNDROME DE MARFAN

A propos de quinze cas d'ectopies du cristallin.

Président : Monsieur Henry SARAUX, Professeur

UNIVERSITÉ PARIS VII°
FACULTE DE MÉDECINE - LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

Année 1975

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monique, Yvonne GRANET

née le 7 Novembre 1947 à Vergongheon (Haute-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

LE SYNDROME DE MARFAN

A propos de quinze cas d'ectopies du cristallin.

Président : Monsieur Henry SARAUX, Professeur



ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Doyens Honoraires : Professeurs J. BERNARD - J.J. BERNIER

Professeurs Honoraires : M. AUBRY - C. LAUNEY - R. WORMS
A. DJOURNO.

Doyen : Professeur E. FOURNIER

P R O F E S S E U R S

Médecine Interne

Daniel KUNTZ	Professeur Agrégé
Jacques ROUFFY	Professeur Agrégé

Thérapeutique

Michel LAMOTTE	Professeur Titulaire
Jean-Marc SECRESTAA	Professeur Agrégé
Charles CAULIN	Professeur Agrégé
Chantal BISMUTH	Professeur Agrégé

Radiologie

Maurice LAVAL-JEANTET	Professeur Agrégé
Norbert VASILE	Professeur Agrégé
René DJINDJIAN	Professeur Associé

Cardiologie

Yves BOUVRAIN	Professeur Titulaire
Jean-Jacques WELTI	Professeur Titulaire
Robert SLAMA	Professeur Agrégé
Albert MOTTE	Professeur Agrégé

Endocrinologie

Jean CANIVET	Professeur Titulaire
Gérard CATHELINEAU	Professeur Agrégé

Rhumatologie

Stanislas de SEZE	Professeur Titulaire
Marcel KAHN	Professeur Agrégé
Antoine DRYLL	Professeur Agrégé
Antoine RYCKEWAERT	Professeur Agrégé

Hépatogastro-Entérologie

Jean-Jacques BERNIER	Professeur Titulaire
Jean-Pierre FERRIER	Professeur Agrégé
Jean-Claude RAMBAUD	Professeur Agrégé

Pneumologie

Lucien ISRAEL	Professeur sans Chaire
---------------	------------------------

Dermatologie

Robert DEGOS	Professeur Titulaire
Jean CIVATTE	
Stéphane BELAICH	Professeur Agrégé
Félix DUPERRAT	Professeur Titulaire
Antoine PUISSANT	Professeur Agrégé

Neurologie

Bernard PEPIN	Professeur sans Chaire
---------------	------------------------

Psychiatrie Adulte

Antoine GORCEIX	Professeur Agrégé
-----------------	-------------------

Psychiatrie Infantile

Michel DUGAS	Professeur Agrégé
--------------	-------------------

Pédiatrie

Henri LESTRADET	Professeur sans Chaire
Bernard LABRUNE	Professeur Agrégé
Jean-Marie DESBOIS	Professeur Agrégé

Chirurgie générale

Jean PERROTIN	Professeur Titulaire
Pierre HAUTEFEUILLE	Professeur Agrégé
Michel CELERIER	Professeur Agrégé

Chirurgie plastique

Claude DUFOURMENTEL	Professeur Associé
Pierre BANZET	Professeur Agrégé

Chirurgie orthopédique

Jacques WITVOET	Professeur Agrégé
-----------------	-------------------

Neurologie

Raymond HOUARD Professeur Titulaire
Jean COPHIGNON Professeur Agrégé
Jean REY Professeur Agrégé

Gynécologie

Paul MORIN Professeur Titulaire
Philippe ENGELMANN Professeur Agrégé

O.R.L.

Paul PIALOUX Professeur Titulaire
Georges FREYSS Professeur Agrégé

Histologie

Jacques LAVEDAN Professeur sans Chaire
Michel MAILLET Professeur Agrégé
Claude BOUTON Délégué M.C.A.

Biophysique

Michel BURGEAT Prof. de Physique Médic.
Michel DUVELLEROY Professeur Agrégé
Yvon GRALL Professeur Agrégé

Biochimie

Roland BOURRILLON Professeur Titulaire
Pierre TIOLLAIS Professeur Agrégé
Yves GOUSSAULT Professeur Agrégé

Physiologie

Andrée TEILLAC Professeur sans Chaire
J. Paul MARTINEAUD Professeur sans Chaire
Hubert MAMO Professeur sans Chaire

Pharmacologie

Paul LECHAT Professeur titulaire

Bactériologie

Yvonne PEROL Professeur Agrégée

Parasitologie

Michel LARIVIERE Professeur Titulaire

Anatomie Pathologique

Jean ROUJEAU Professeur Titulaire
Nouredine CHELLOUL Professeur Agrégé
Annie GALIAN Professeur Agrégé

Anesthésiologie

Jean-François MONTAGNE Professeur Agrégé
Ernest ECHTER Professeur Agrégé

Médecine Légale

Etienne FOURNIER Professeur Titulaire

Médecine du Travail

Marie-Louis EFTHYMIU Professeur Agrégée

Toxicologie

Michel GAULTIER Professeur Titulaire
Pierre GERVAIS Professeur Agrégé

Radio-Isotopie

Yves NAJEAN Professeur sans Chaire

Immunologie

Maxime SELIGMANN Professeur Titulaire
Jean DAUSSET Professeur Titulaire
Jacques COLOMBANI Professeur Agrégé
Jacques HORS Professeur Agrégé

Hématologie

Michel BOIRON Professeur Titulaire
Jean BERNARD Professeur Titulaire
Claude JACQUILLAT Professeur Agrégé
Gérard SCHAISON Professeur Agrégé
Georges FLANDRIN Professeur Agrégé
Jacques CAEN Professeur Agrégé

Pathologie Expérimentale

Pierre MERKLEN Professeur Titulaire
François COTTENOT Professeur sans Chaire

Anatomie et Organogénèse

Jean-Pierre LASSAU Professeur Agrégé

Médecine Interne

Dr M. PESTEL

Radiologie

Dr P. MAY
Dr BENNET

Dermatologie

Dr P. DE GRACIANSKY

Pédiatrie

Dr P. GRENET
Dr A. HERRAULT

Chirurgie Générale

Dr C. COUINEAUD
Dr J. P. CALVET
Dr C. RICHARD

Chirurgie Thoracique

Dr C. DUBOST

Urologie

Dr J. MICHON

Chirurgie Infantile

Dr J. BARCAT
Dr BIENAYME

Ophthalmologie

Dr R. CAMPINCHI

O.R.L.

Dr J. LABAYLE

Directeurs d'Enseignement Clinique

M. ACCARD
M. ALBERTINI
M. BARDIAUX
M. BENAND
M. BERANGER
Mme BECKMAN
M. BERTRAND
M. CALLEROT
Mme CHATGNEAU
M. CHALANSET
M. CHAQUAT
M. DELANOE
M. DELTEIL
M. DESFOSSSES
M. DEUMIER
M. DURAND
M. ELRAZ

M. MAWAS
M. MAZZA
M. MANTEL
M. MARTINETTI
M. Martin DUPRAY
Mme MAY
M. MIKOL
M. NEHLIL
M. POIJOL
M. PARIENTE
M. PASQUET
M. PETITHORY
M. PIRET
M. PLANE
M. RACINE
M. RENE
Mme RENIE

M. ELIACHAR
M. FERREZ
M. GANEN
Mme GIACOMINI
M. GOUDAL
M. GROSHOMME
M. GRUPPER
M. GURTIER
M. HUGUET
M. KALMANSON
M. LAMY
M. LEFEVRE
Mme LEMPICKI
M. LESNE
M. LEBOURGES
M. LIBESKING
M. LOGEAY

M. ROUCHON
M. SIGAL
M. SCHWEICH
Mme SORREL-DEJERINE
M. SUCHETOW-SUCHET
M. TAYON
M. TINTHOIN
M. VANTELON
M. de VERBIZTER
M. VERGNON
M. VERMEULEN
Mme VIGNAUD
M. VIGUITE
Mme XIMENES
M. ZAMET
M. ZUCHMANN

A mes parents,

A Robert,

A Nicole,

A Odile,

En témoignage de ma très grande
affection.

A nôtre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Henry SARAUX
Professeur de la Faculté de Médecine de Paris
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Nous avons le privilège d'être parmi vos
élèves et de bénéficier chaque jour de la
richesse et de la clarté de votre enseigne-
ment.

Vous nous avez inspiré cette thèse dont
vous avez guidé la réalisation.

Vous nous faites aujourd'hui le très grand
honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici
notre fidèle attachement et nos respectueux
remerciements pour le soutien et les encou-
ragements que vous n'avez cessé de nous pro-
diguer.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549916_0004

A Monsieur le Professeur Jérôme LEJEUNE
Professeur de Génétique Fondamentale
de la Faculté de Médecine de Paris.

Depuis de nombreuses années, avant même
que je ne vous connaisse à l'Hôpital,
vous m'avez prêté une bienveillante
attention.

J'ai été très marquée par l'accueil que
vous m'avez toujours réservé lors de la
réalisation de ce travail.

Qu'il soit le témoignage de mes respec-
tueux remerciements pour tout ce que vous
m'avez apporté.

A Monsieur le Docteur Hervé OFFRET

Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux

Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Saint-Antoine.

Qui nous a fait bénéficier avec
beaucoup de gentillesse de sa compé-
tence et de ses conseils, et a facilité
nos débuts en Ophtalmologie.

A Monsieur le Docteur Jean Michel CLAUX

A Monsieur le Docteur Bruno CERNE

A Monsieur le Docteur Lucien BESNAINOU

A Monsieur le Docteur Licio CAVICCHI

Attachés dans le Service d'Ophtalmologie de
l'Hôpital Saint-Antoine.

Qui ont guidé mes débuts en
Ophtalmologie.

Qu'ils trouvent ici l'expression
de ma profonde gratitude pour l'en-
seignement qu'ils m'ont dispensé.

A Pierre CAGGINI,

Interne des Hôpitaux de Paris.

A Henry PARENT de CURZON,

Interne des Hôpitaux de Paris.

Qu'ils trouvent ici l'expression
de notre amitié.

A Monsieur le Docteur Robert MALLET d'AUZON (Haute-Loire)

A Monsieur le Docteur Jean Louis ECHEGUT
de BRASSAC (Puy-de-Dôme)

A Monsieur le Docteur Alain SERRE de BRASSAC (Puy-de-Dôme)
et à leurs familles.

Aux Docteurs Annick et Dominique MATTEI.

A mes maîtres de la Faculté de Médecine et des
Hôpitaux de Paris.

P L A N

1. Introduction
2. Historique
3. Présentation des observations
4. Manifestations morphologiques
5. Manifestations viscérales
 - cardio-vasculaires
 - pulmonaires
 - digestives
 - neurologiques
 - génito-urinaires
6. Manifestations ophtalmologiques
7. Génétique
8. Problèmes diagnostiques
9. Associations
10. Diagnostic différentiel
11. Etude biochimique
12. Etude histologique
13. Le lathyrisme expérimental
14. A propos de deux cas célèbres de syndrome de MARFAN :
Lincoln et Paganini
15. Conclusions

INTRODUCTION

Bien connu des ophtalmologistes, le syndrome décrit par MARFAN en 1896 est une maladie héréditaire de transmission dominante, autosomale, mais de pénétrance et d'expressivité variable. L'anomalie génétique va se traduire par une dysplasie mésenchymateuse généralisée dont les manifestations vont s'observer dans les tissus et organes dérivés du mésoderme, principalement oeil, aorte et système squelettique. Dans sa forme typique, il se caractérise donc par trois groupes de signes plus ou moins marqués selon les cas : modifications morphologiques, anomalies oculaires et troubles cardio-vasculaires.

A l'heure actuelle, la symptomatologie peut être considérée comme complète et bien connue et les études se placent au niveau biochimique et génétique, essayant toutes de combler le fossé qui sépare le *primum movens* que nous savons être à l'étage chromosomique et les lésions qu'il ne nous est souvent permis d'observer chez l'individu qu'à l'âge adulte.

Ayant pu observer plusieurs cas de syndrome de MARFAN dans le service de Monsieur le Professeur SARAUX à l'Hôpital Saint-Antoine, nous avons voulu présenter ici une revue générale de la maladie, en étudiant tout particulièrement ses aspects ophtalmologiques.

HISTORIQUE

Le 28 février 1896, devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, un pédiatre français, André MARFAN, présentait le cas d'une fillette de 5 ans, porteuse d'anomalies squelettiques remarquées dès la naissance. Les déformations, symétriques aux quatre membres, plus prononcées aux extrémités consistaient en un allongement notable des os avec un certain degré d'amincissement. Il existait un allongement de tous les os du squelette, maximum aux extrémités, qui diminuait au fur et à mesure que l'on se rapprochait de la racine des membres. Les mains étaient caractéristiques : les doigts, très effilés, étaient fléchis et ne pouvaient être étendus complètement en raison des rétractions fibreuses des tendons. "L'aspect général est celui d'une main très longue, très mince, aux doigts fléchis de patte d'araignée", notait MARFAN à l'époque.

Les mêmes déformations se retrouvaient au niveau des pieds où existait en outre une saillie postérieure du calcanéum. MARFAN signalait également la dolichocéphalie, la disparition presque complète du pannicule adipeux, l'amyotrophie et les malformations des oreilles. Il ne décrivait ni anomalies squelettiques au niveau du tronc et du thorax, ni anomalies cardio-vasculaires, ni anomalies oculaires. Il proposait enfin pour le syndrome qui plus tard portera son nom, et qui à l'origine était donc purement morphologique, le nom tiré du grec de dolichosténomélie, en raison des membres longs et fins.

En 1902, ACHARD, comparant les doigts de ces malades aux pattes de l'araignée, présente cette affection sous le nom d'arachnodactylie, nom qui reste encore à l'honneur, bien qu'il laisse dans l'ombre les autres éléments du syndrome.

L'atteinte cardio-vasculaire est signalée en 1912, par SALLE, chez un nourrisson présentant une arachnodactylie et un foramen ovale.

L'atteinte oculaire est décrite en 1913 par PFAUNDLER pour la première fois, puis en 1914 par BOERGER, qui rattache au syndrome de MARFAN l'ectopie du cristallin.

En 1924, on ne pensait cependant pas encore qu'il pût exister un rapport étroit entre les altérations oculaires rencontrées parfois dans les quelques cas de dolichosténomélie publiées et les autres malformations de cette maladie. C'est à cette date qu'ORMOND et WILLIAMS signalent parmi 17 cas, 8 malades porteurs de lésions oculaires associées : ectopie du cristallin et iridodonésis. Le syndrome entre alors dans la littérature ophtalmologique.

En 1926, PIPER et Irwin JONES publient une étude d'ensemble mais il faut attendre 1931 pour que WEVE mette en évidence le caractère héréditaire de cette maladie, démontrant la nature génotypique de l'affection et la transmission dominante du trait.

En 1941, THEOBALD en fait la première étude histologique, reprise par REEH et LEHMAN en 1953.

En 1955, nous avons les travaux de Mc KUSICK, qui regroupe tous les signes de la maladie et les insère dans son étude sur les désordres héréditaires du tissu conjonctif. Il conclut qu'il s'agit d'une atteinte diffuse du tissu élastique.

Entre-temps, de nombreux auteurs comme BAER et TAUSSIG en 1942, SOULIE en 1961, LENE GRE et DUBOST en 1965 se sont intéressés à l'atteinte cardio-vasculaire, souvent responsable de la mort.

Par ailleurs, en 1960, BOWERS croit découvrir un devancier à MARFAN, en la personne d'un ophtalmologiste américain de Cincinnati, nommé WILLIAMS, qui en 1876, avait observé une ectopie cristalliniennne, chez deux membres d'une même famille, qui présentaient une taille anormalement élevée et une hyperlaxité ligamentaire.

OBSERVATIONS

CAS N° 1

Bernard R. qui est venu consulter en février 1974 est âgé de 34 ans. Il mesure 1m,87 pour 72 kg et présente un syndrome morphologique typique avec aspect longiligne, dolichocéphalie, cyphoscoliose, palais ogival, hypotrophie musculo-adipeuse. L'arachnodactylie est manifeste avec signes du pouce et du poignet positifs.

Sur le plan cardiologique, la radio montre un coeur "allongé en hauteur" et il existe probablement une dilatation débutive de l'aorte ascendante. Aucun souffle n'est retrouvé à l'auscultation et l'électrocardiogramme est normal.

Dans son arbre généalogique, nous ne relevons aucun autre cas de syndrome de MARFAN, mais sa soeur, son neveu et ses arrières grands-parents maternels se signalent par une taille élevée supérieure à 1m,75. Il a lui-même une petite fille de 18 mois que nous n'avons pu examiner mais qui serait grande pour son âge.

Sur le plan ophtalmologique, il a subi une discision du cristallin gauche en 1960, à l'âge de 21 ans. Son acuité visuelle de ce côté est de 7/10 avec un verre convexe de 14 dioptries placé à 10 millimètres de l'oeil. De près, il lit P2 avec une addition de 3 dioptries. Il porte un verre de contact depuis 1963 et se sert de cet oeil pour la vision de loin.

L'oeil droit présente une luxation importante du cristallin en haut et en dehors, qui s'accompagne d'un iridodonésis marqué. La tension à l'appplanation est à 21. L'acuité visuelle de ce côté est de 7/10 avec un verre convexe de 10 dioptries. Il peut lire P3 avec une addition de 3 dioptries mais ne porte habituellement pas de correction de ce côté et se sert de cet oeil dans la vision de près.

Enfin, il existe un important strabisme divergent et le malade se plaint de diplopie.

Comme nous avons découvert une petite ulcération cornéenne à gauche, nous lui avons conseillé de porter moins longtemps son verre de contact et d'alterner avec des lunettes. Mais il est revenu en se plaignant d'une diplopie monoculaire droite dont il ne se rendait pas compte jusqu'à présent.

Nous n'envisageons pas actuellement d'intervention sur l'oeil droit, étant donné l'acuité visuelle qui est très bonne et le fait que la tension oculaire soit à peu près stable.

CAS N° 2

Daniel B. est un garçon de 25 ans qui mesure 1m,78 pour un poids de 70 kg. Il présente un syndrome morphologique typique avec aspect longiligne, bras immenses qui arrivent jusqu'aux genoux, hyperlaxité ligamentaire, palais ogival, thorax en entonnoir et hypotrophie musculo-adipeuse. L'arachnodactylie est manifeste avec signes du pouce et du poignet positifs.

Il est venu consulter pour la première fois en 1964, à la suite d'une sensation de "voile" apparue subitement devant l'oeil gauche. A l'examen, l'acuité visuelle était alors inférieure à 1/10 de ce côté et le cristallin était luxé dans la chambre antérieure. Devant l'aspect longiligne du malade (38 kg pour 1m,60 à l'époque) et ses extrémités effilées, l'on a porté le diagnostic de syndrome de MARFAN, bien que le bilan cardio-vasculaire effectué dans le service du Professeur BOUVRAIN se soit révélé négatif, et l'on a extrait ce cristallin après avoir pris les précautions habituelles. L'intervention s'est accompagnée d'une issue de vitré et le cristallin retiré était petit et sphérique, mesurant 7 millimètres de diamètre et 5 millimètres d'épaisseur.

L'examen de l'oeil droit montrait une subluxation du cristallin en haut et en dehors. L'acuité visuelle était de 5/10 avec un verre convexe de 12 dioptries ce qui montre

qu'il se servait de la partie aphaque de la pupille. De près, il pouvait lire P3 avec une correction de + 15 dioptries. Un mois après l'intervention, l'acuité visuelle de l'oeil gauche était de 4/10 avec + 12 dioptries.

Les examens de contrôle effectués les années suivantes ont montré une acuité visuelle stable de 4/10 à gauche et de 5/10 à droite. La tension oculaire s'est maintenue entre 18 et 21 des deux côtés.

Le malade revient en avril 1974, se plaignant d'une baisse d'acuité visuelle à droite depuis environ 6 mois. L'acuité était en effet de 2/10 avec une correction de - 22 dioptries. L'examen à la lampe à fente montrait un cristallin petit, sphérique, subluxé en haut et légèrement en arrière. Le fond d'oeil était normal et la tension oculaire à 16.

L'intervention chirurgicale a été décidée devant la baisse d'acuité visuelle et le risque de luxation de ce cristallin. Une cryo-extraction a été pratiquée le 12 avril avec une iridectomie sectorielle. Il n'y a pas eu de perte de vitré. Les suites opératoires ont été simples. Quelques jours plus tard l'acuité visuelle était de 3/10 avec une correction de + 10 dioptries, de 5/10 avec le trou sténopéique.

Il n'existe aucun autre cas de syndrome de MARFAN dans sa famille.

CAS N° 3

Hélène C. est une petite fille de 9 ans qui présente un syndrome morphologique typique, avec des bras immenses qui arrivent jusqu'au niveau des genoux, une arachnodactylie manifeste avec signes du pouce et du poignet positifs, des pieds de longueur démesurée avec saillie postérieure du calcanéum. La tête est étroite, triangulaire avec un palais ogival et une énophtalmie prononcée. Il existe une hypotrophie musculo-adipeuse et une hyperlaxité ligamentaire remarquables.

Elle est venue consulter à l'âge de 7 ans et présentait alors une luxation des cristallins en haut et en dehors et ceux-ci étaient de petite taille. Elle a subi depuis, une discision du cristallin gauche et deux discisions du cristallin droit, dont la dernière date de novembre 1973, à l'occasion de laquelle nous avons pu l'examiner. Son acuité visuelle est actuellement de 4/10 des deux côtés. Au fond d'oeil existe une atrophie de l'épithélium pigmenté de la rétine qui est assez pâle.

Il n'existe aucun autre cas de syndrome de MARFAN dans sa famille.

CAS N° 4

Frédérique B. est une adolescente de 13 ans qui pour une taille de 1m,75 pèse 50 kg.

Elle présente un syndrome morphologique typique, avec aspect longiligne, thorax en carène, hyperlaxité ligamentaire, hypotrophie musculo-adipeuse, tête étroite et triangulaire aux yeux enfoncés, aux oreilles décollées, scoliose importante. L'arachnodactylie est frappante avec signes du pouce et du poignet positifs.

Jusqu'à présent, l'on n'a pu faire la preuve de l'existence de lésions cardio-vasculaires. Par contre, elle a présenté des épisodes bronchitiques à répétition pendant l'enfance.

Nous avons relevé chez elle les mensurations suivantes :

- Son envergure de 1m,89 dépasse la taille de plus de 10 cm.
- Le rapport $\frac{\text{segment supérieur}}{\text{segment inférieur}} = \frac{75}{105}$ est inférieur à 0,93
- La longueur de la main qui est de 20 centimètres est supérieure à 11% de la valeur de la taille.
- Le médius qui mesure 11 centimètres a une longueur supérieure à une fois et demie celle du troisième métacarpien qui mesure 6 centimètres.

- La distance pubis-sol qui est de 105 centimètres, dépasse de plus de 10 centimètres la valeur de la moitié de la taille (88 centimètres).

Au point de vue oculaire, elle a subi plusieurs discisions des deux cristallins, dont la dernière, à gauche, date de Novembre 1974. Son acuité visuelle est actuellement de 3/10 à gauche et de 5/10 à droite.

Il n'existe aucun antécédent familial de syndrome de MARFAN.

CAS N° 5

Serge M. 21 ans, 1m,80, 70 kg, présente un syndrome morphologique typique, avec aspect longiligne , thorax en entonnoir, palais ogival aux dents mal implantées, hyperlaxité ligamentaire. L'arachnodactylie est manifeste, le signe du pouce est positif, mais le signe du poignet n'est pas retrouvé. L'hypotrophie musculo-adipeuse est discrète. L'examen cardiaque est normal.

Sur le plan oculaire, il a subi une discision du cristallin gauche il y a plusieurs années. Actuellement, avec un verre de + 10,25 dioptries placé à 12 millimètres, son acuité visuelle est de 7/10. L'examen à la lampe à fente, montre qu'il subsiste des masses assez importantes dans l'aire pupillaire. La tension oculaire est à 12.

A droite, existe une subluxation du cristallin en bas et en dehors, associée à un discret iridodonésis. La chambre antérieure est profonde. La tension oculaire à l'applanation se maintient entre 12 et 14.

Par ailleurs, Serge a déjà subi une intervention sur l'oeil droit du fait d'une exotropie (recul du droit externe de 9 millimètres, résection du droit interne de 6 millimètres), mais l'oeil est toujours légèrement en divergence, ce qui est fréquent chez les sujets atteints de syndrome de MARFAN.

Etant donné la bonne acuité visuelle de l'oeil droit : 7/10 avec un verre de - 2 dioptries et le fait que ce cristallin est peu mobile, nous n'avons pas posé d'indication opératoire et nous contentons de le surveiller régulièrement, ce qui nous semble l'attitude la plus sage étant donné son âge.

Il n'existe aucun antécédent familial de syndrome de MARFAN.

CAS N° 6

Bénédicte B. 15 ans, 1m,77 , 56 kg présente un syndrome morphologique typique, avec arachnodactylie, dolichocéphalie, hypotrophie musculo-adipeuse et hyperlaxité ligamentaire. Il n'existe pas d'atteinte cardio-vasculaire.

Elle a été vue pour la première fois en 1965, à l'Hôpital Trousseau, à l'âge de 4 ans, et présentait alors une ectopie bilatérale des cristallins avec déplacement en haut et en dedans. Sur son dossier, a été noté le fait qu'elle présentait un aspect longiligne mais sans avance staturale, et une hyperlaxité ligamentaire. L'examen cardio-vasculaire était normal. Les diagnostics de syndrome de MARFAN et de luxation isolée du cristallin ont été discutés.

La discision du cristallin droit a été pratiquée en Mars 1966 et celle du cristallin gauche en juin 1968. A cette date, l'acuité visuelle était de 6/10 à droite et de 3/10 à gauche, avec une correction d'aphaque. De près, elle pouvait lire P2 à droite et P3 à gauche. En Janvier 1970, l'acuité visuelle était de 10/10 à droite et de 4 à 5/10 à gauche.

En Mars 1972, on constate que l'acuité est toujours excellente à droite, mais qu'à gauche se développe une amblyopie sans doute en rapport avec la divergence. L'acuité visuelle est de 1/10 et elle ne peut lire que P15.

Elle est revue en septembre 1973 et l'on constate que le syndrome morphologique se confirme avec la croissance. L'acuité est alors de 7/10 à droite et de 3/10 à gauche. Le port de lentilles de contact lui donne 10/10 à droite mais n'améliore pas la vision de l'oeil gauche, et nous la revoyons en février 1974 avec les mêmes résultats.

Il n'existe pas d'antécédents familiaux de syndrome de MARFAN.

CAS N° 7

Brigitte C. 8 ans est venue consulter en décembre 1974 car "elle voyait mal à l'école". C'est une petite fille mince et longiligne, mesurant 1m,23 pour un poids de 22 kg ce qui lui donne une taille légèrement supérieure à la normale.

L'examen oculaire a montré l'existence d'une ectopie bilatérale des cristallins en haut et en dedans, discrète, visible seulement avec une dilation maximale qui a été facile à obtenir. Les fibres zonulaires sont bien visibles, non rompues. La tension oculaire est à 16. L'iridododésis est présent des deux côtés. Son acuité visuelle est de 4/10 à droite avec une correction de - 4 dioptries, et de 5/10 à gauche avec une correction d'astigmatisme myopique : (10-2) - 2.

Elle présente également une arachnodactylie avec des doigts fins et effilés et la longueur du médius est supérieur à une fois et demie celle du troisième métacarpien. Le bilan cardiologique est normal. Les autres signes du syndrome ne sont pas retrouvés.

Devant l'association des trois manifestations : ectopie bilatérale des cristallins, arachnodactylie et grande taille, nous avons porté le diagnostic de syndrome de MARFAN et nous devons la revoir afin de surveiller l'évolution de cette luxation et sa répercussion sur l'acuité visuelle,

qui pour l'instant est assez satisfaisante.

Dans la famille n'existe aucun autre cas de syndrome de MARFAN.

CAS N° 8

Jocelyne A. 17 ans a été considérée pendant de longues années comme atteinte d'une ectopie isolée des cristallins. Elle est venue consulter pour la première fois en avril 1964 à l'âge de 6 ans, pour des céphalées. C'est alors que l'on a découvert une luxation bilatérale des cristallins en haut et en dedans, accompagnée d'un léger iridodonésis.

Le fond d'oeil (vu avec - 30) était normal. Son acuité visuelle était de 2/10 à droite avec une correction de - 9 dioptries et inférieure à 1/10 à gauche avec la même correction. Elle ne semblait pas d'ailleurs être très gênée puisqu'elle se trouvait dans une classe d'enfants normaux. Dans le dossier est noté le fait qu'elle n'a pas l'aspect d'un sujet atteint de syndrome de MARFAN, tout en présentant une "morphologie particulière" qui n'est pas précisée et des doigts plutôt longs.

Elle est revue en février 1974, et nous remarquons alors qu'en dépit de sa petite taille : 1, 58 m. pour 46 kg, elle présente une grande envergure : 1m,68, avec des bras qui arrivent presque jusqu'aux genoux, ce qui, associé à une discrète cyphose dorsale, lui donne une allure simiesque. La tête est étroite, triangulaire, avec un nez busqué, un certain degré d'énophtalmie, un palais ogival aux dents mal implantées. Le thorax est en entonnoir. Elle est assez mince, mais il n'y a pas d'hypotrophie musculo-adipeuse franche ni d'hyperlaxité ligamentaire. L'examen cardiaque est normal en dehors d'une onde T inversée en V1 et V2 et d'extrasystoles.

Bien qu'il n'existe pas d'arachnodactylie clinique et que signes du pouce et du poignet soient négatifs, nous remarquons le fait que la main est longue, 18 centimètres, dé-

passant 11% de la valeur de la taille, et que la longueur du médius, 10 centimètres, est supérieure à une fois et demie celle du troisième métacarpien (6 centimètres).

La distance pubis - sol est de 87 centimètres et dépasse donc de 8 centimètres la moitié de la valeur de la taille, ce qui est dans les limites de la normale.

Le rapport $\frac{\text{segment supérieur}}{\text{segment inférieur}} = \frac{71}{87}$ est inférieur à 0,93.

Devant l'association des signes et ces mesures qui reflètent une disproportion squelettique, nous avons porté le diagnostic du syndrome de MARFAN.

En février 1974, l'acuité visuelle était alors de 1/20 à droite avec - 2,50, non améliorable au trou sténopéique, et de 1/10 à gauche avec - 2 dioptries. De près, l'acuité était excellente et elle lisait les plus petits caractères de l'échelle, sans correction mais à 6 centimètres de distance.

L'examen à la lampe à fente montrait une subluxation bilatérale avec une microsphérophakie et une extrême mobilité des cristallins. La chambre antérieure était profonde avec un iridodonésis marqué.

Etant donné l'extrême mobilité du cristallin et la gêne visuelle, une discision a été pratiquée à droite en mars 1974. Dans les suites opératoires est survenue une uvéite phako-anaphylactique, avec tension oculaire à 30, Tyndall de la chambre antérieure, oedème cornéen, qui est traité par Diamox et Hydrocortancyl. Cet épisode a duré environ deux mois.

Nous l'avons revue en juin 1974; l'acuité était de 2/10 à droite avec + 6, donc améliorée, et elle lisait toujours P2. La tension oculaire était à 16.

Nous la revoyons en mars 1975 pour une discision de l'oeil gauche. Avant l'intervention, l'acuité visuelle était de 2 à 3/10 à droite avec + 6. De près, elle lisait P2. A gau-

che l'acuité était de 1/10 sans correction et de 3/10 faible avec + 11 ce qui montre qu'elle voyait à travers la partie aphaque de la pupille. Elle pouvait lire également P2. Le cristallin était très mobile, déplacé en haut et en dedans, libérant presque toute l'aire pupillaire.

La discision du cristallin gauche est pratiquée le 6 mars. Le 11 mars à sa sortie, l'acuité est de 3/10 à gauche avec le trou sténopéique. De près elle ne peut lire que P8, mais toute l'aire pupillaire est occupée par des masses cristalliennes d'aspect floconneux.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux de syndrome de MARFAN.

F A M I L L E O

La transmission dominante de la maladie de MARFAN est illustrée de façon remarquable par cette famille où nous trouvons l'atteinte chez les membres de trois générations successives : les deux frères dont nous rapportons les observations, leur père qui mesurait 1m, 85 et présentait une luxation du cristallin et leur grand'tante paternelle qui était de grande taille et avait également une luxation des cristallins. Nous avons remarqué que leur grand-père paternel, qui a donc transmis le gène à sa descendance, ne présentait pas les signes extérieurs de la maladie, ce qui illustre la variabilité de l'expressivité du syndrome.

CAS N° 9

Didier O. 18 ans, 1m,96, 57 kg présente un syndrome morphologique typique avec arachnodactylie, dolichocéphalie, palais ogival, hypotrophie musculo-adipeuse prononcée.

Sur le plan ophtalmologique, son cas illustre les complications oculaires gravissimes qui peuvent survenir chez les sujets atteints de syndrome de MARFAN.

Sur l'oeil gauche, après une discision, est survenu un décollement de rétine compliqué d'une uvéite phako-anaphylactique, et l'on a dû finalement pratiquer une énucléation.

Le cristallin droit a également été discisé. Après l'intervention, s'est produit également un décollement de rétine et une uvéite. Son acuité visuelle est actuellement de 1/20 avec une correction de + 11 dioptries. Il existe toujours un Tyndall au niveau de cet oeil.

CAS N° 10

Jean O. 35 ans présente également le syndrome morphologique typique. Il existe une luxation bilatérale des cristallins. A droite, l'acuité visuelle est de 4/10 et il se plaint de

voir "trouble" depuis 2 ou 3 ans. L'examen à la lampe à fente montre un cristallin très mobile. A gauche, l'acuité visuelle est de 8/10 avec une correction de $(45^{\circ} + 2) + 4$ dioptries.

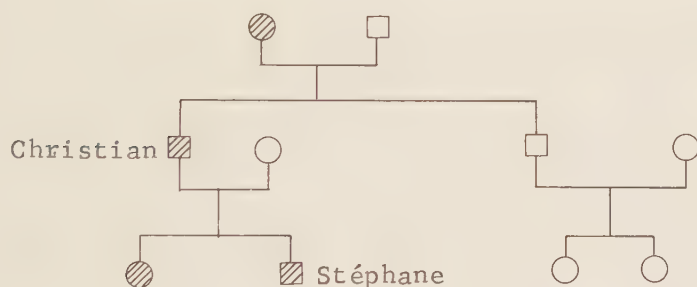
Le fond de l'oeil montre une très mauvaise périphérie temporelle des deux côtés, ce qui fait que l'indication chirurgicale nous paraît hasardeuse, d'autant plus que son frère a présenté de multiples complications post-opératoires et qu'il n'a que 1/20 d'acuité visuelle à droite, l'autre oeil ayant dû être énucléé.

F A M I L L E D

CAS N° 11

Christian D. 36 ans, 1m,75, 60 kg présente un syndrome morphologique typique avec grande envergure, aspect longiligne, dolichocéphalie, arachnodactylie. Sa mère, son fils et sa fille sont également atteints, tant sur le plan morphologique qu'oculaire. Mais il n'existe aucune atteinte cardio-vasculaire chez les membres de cette famille.

Arbre généalogique de la famille D



L'histoire oculaire de Christian est assez complexe et témoigne des conséquences gravissimes que le syndrome de MARFAN peut entraîner sur le plan ophtalmologique.

Il a d'abord été hospitalisé au Havre en juillet 1972, pour une hypertonie oculaire droite qui a été traitée par Synacthène et Diamox. La présence d'un cristallin luxé dans le vitré et d'un Tyndall de ce côté ont fait envisager une origine phako-anaphylactique à cette hypertonie.

Il est réhospitalisé au Havre le 3 Mai 1973 à la suite d'une baisse brutale de l'acuité visuelle. Le diagnostic de décollement de rétine est posé et le malade est transféré à Lariboisière, étant donné la difficulté du traitement car il est impossible de dilater la pupille.

L'échographie pratiquée à cette époque montre qu'il existe un décollement de rétine de 2 heures à 5 heures, ainsi qu'un écho supplémentaire à 6 heures qui correspond au cristallin subluxé. Le pôle postérieur est à plat et il n'existe aucun soulèvement temporal.

Etant donné le myosis irréductible de l'oeil droit, on envisage de créer d'abord une pupille pour pouvoir traiter ensuite le décollement. Une iridectomie sectorielle est pratiquée, malheureusement l'orifice pupillaire est encore trop petit pour l'examen du décollement de rétine. Quelques jours plus tard, l'on complète par une iridectomie de la corne temporale, en libérant les synéchies irido-hyaloïdiennes, ce qui ouvre une brèche pupillaire assez large. Une hémorragie du vitré se produit dans les suites et le malade est renvoyé chez lui en attendant un éclaircissement.

Un examen anatomo-pathologique du morceau d'iris prélevé a été pratiqué. En voici le compte-rendu :

" Il montre des altérations assez importantes du stroma. On y voit une sclérose hyaline diffuse, faite ici de travées, là de nodules péri-vasculaires. On note, en outre, au sein de ce stroma, une raréfaction des cellules mises en évidence par la coloration au bleu Alcian. En conclusion, épaississement du stroma irien par une importante scléro-hyalinose, groupée le plus souvent en nodules péri-vasculaires avec raréfaction cellulaire".

Le malade revient en juillet 1973. On voit mieux la périphérie, mais tout le pôle postérieur est soulevé. Le 4 juillet 1973 est effectué une cryo-application mais avec un très mauvais contrôle ophtalmoscopique. Un cerclage au zylastic est mis en place. Le 26 juillet, l'on reprend ce décollement de rétine avec cryo-application et cerclage au collagène. En fin d'intervention, la rétine est aussi soulevée qu'avant et l'on décide de ne plus rien tenter.

A droite, le décollement de rétine est donc total et l'acuité visuelle est réduite à néant. A gauche, elle est de 7/10.

Le malade revient en décembre 1973, pour une hypertonie à 40 de l'oeil gauche où la luxation du cristallin dans le vitré était jusqu'à présent bien tolérée. Il a déjà été hospitalisé

au Havre où Cortisone par voie générale, perfusion de Manitol, Diamox et Glauposine ont été prescrits sans arriver à réduire cette hypertonie d'origine probablement phako-anaphylactique, car il existe des débris capsulaires dans le vitré et la chambre antérieure. L'acuité est à 2/10 et le champ visuel montre un rétrécissement des isoptères périphériques. Une angiodiathermie prévue, n'est finalement pas pratiquée. Puis dans les jours suivants, la tension oculaire s'abaisse à 15-16 sous Ismeline et Glauposine. Il reste un oedème cornéen qui réagit bien à l'Ophtasiloxane.

Lorsqu'il quitte le service, son acuité visuelle est remontée à 6/10 avec + 14,50 dioptries et sa tension oculaire est à 12 à l'applanation. Nous l'avons revu en septembre 1974 avec une cornée claire, une tension oculaire à 16 et une acuité visuelle à 7/10.

Ce malade qui a déjà perdu un oeil à la suite d'un décollement de rétine, a un avenir visuel incertain en raison de ce cristallin luxé dans le vitré et qui risque d'entraîner d'autres crises hypertoniques. L'attitude la plus satisfaisante reste l'expectative, étant donné qu'il a 7/10 de l'oeil restant et qu'aller chercher le cristallin dans le vitré risque d'avoir des conséquences catastrophiques chez ce monophthalme.

CAS N° 12

Stéphane D. 9 ans, son fils, est un garçon longiligne avec un palais ogival et une arachnodactylie. Il présentait également une ectopie bilatérale des cristallins qui étaient déplacés vers le haut.

Une discision a été pratiquée à gauche en 1971 puis en 1972 avant d'obtenir un résultat satisfaisant. L'acuité visuelle est actuellement de 4/10 de ce côté.

A droite, malgré une tentative de discision en 1971 à Trousseau, le cristallin est toujours luxé vers le haut, avec une opacité blanchâtre sur sa face antérieure. Il n'existe pas de masses visibles. Une nouvelle discision est envisagée de ce côté dont l'acuité visuelle est inférieure à 1/10.

F A M I L L E P

Il s'agit d'une famille comprenant trois générations et treize membres dont six présentent une ectopie cristallinienne bilatérale. Nous rapportons ici les cas de la mère et de trois de ses enfants dont l'un d'eux, Carole, ne présente pas d'ectopie. Ce qu'il y a de remarquable dans cette famille, c'est que dans l'ensemble, ses membres, en particulier ceux que nous avons vus, sont de taille peu élevée et qu'ils n'ont pas l'aspect morphologique d'un sujet atteint du syndrome de MARFAN, en dehors de la tête légèrement allongée en hauteur.

CAS N° 13

Yvette, la mère est âgée de 37 ans. Elle est venue consulter pour la première fois en 1969. Elle présentait un cristallin droit complètement luxé dans le vitré avec une acuité visuelle inférieure à 1/10 avec une correction de - 13 dioptries.

A gauche, le cristallin était luxé en dedans et en haut. De ce côté, l'acuité visuelle était de 1/10 avec - 17 dioptries. La tension oculaire était de 13 à gauche, de 17 à droite. Il existait un iridodonésis bilatéral.

CAS N° 14

Marc, 12 ans, a été vu pour la première fois à l'âge de 5 ans et présentait alors une luxation bilatérale des cristallins en haut et en dedans à droite et vers le haut à gauche. Elle n'était donc pas symétrique. On a noté à l'époque que rien dans son aspect n'évoquait un syndrome de MARFAN. L'acuité visuelle était de 1/20.

Une discision pratiquée sur le cristallin droit en 1966 a été suivie d'une réaction phako-anaphylactique, traitée par les corticoïdes. Par la suite apparaissent synéchies iriennes et séclusion pupillaire de ce côté, pour laquelle on est obligé de pratiquer une iridectomie.

Son acuité visuelle après l'intervention était de 1/10 avec + 8 dioptries.

Nous l'avons revu en septembre 1973. A droite existait une perception lumineuse; à gauche son acuité visuelle était de 6/10 avec + 9 dioptries.

L'examen à la lampe à fente montrait une membrane occupant l'aire pupillaire qui était ascensionnée à droite. A gauche, le cristallin était luxé vers le haut, sans changement de position depuis la dernière fois.

Nous n'avons pas posé d'indication chirurgicale de ce côté, étant donné que l'acuité visuelle est conservée et que ce cristallin est peu mobile.

CAS N° 15

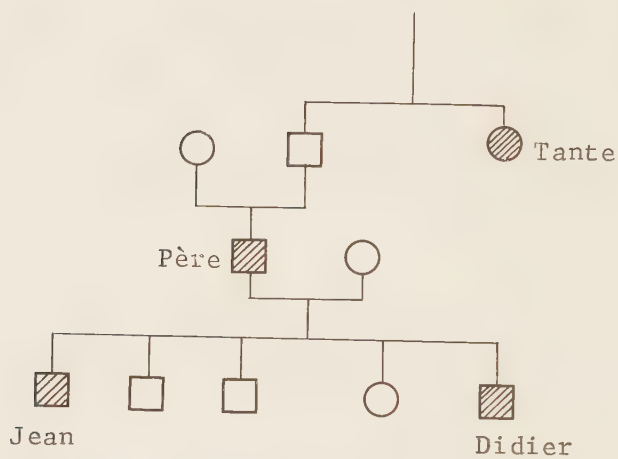
Béatrice 6 ans.

Elle a été vue pour la première fois à l'âge de 2 ans en 1969, présentant une importante luxation bilatérale des cristallins, avec une chambre antérieure étroite, mais il n'existait pas d'hypertonie oculaire.

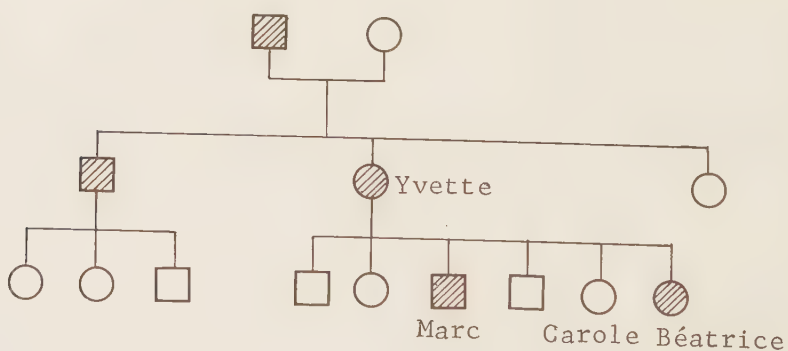
En Mars 1971 est pratiquée une discision à gauche, puis à droite en mars 1972. Elle est revue en décembre 1973; l'acuité visuelle est de 1/20 à droite avec une correction de + 10,50 dioptries, et elle est inférieure à 1/10 à gauche. De près l'acuité est excellente et elle lit P3 des deux côtés. L'examen à la lampe à fente montre une aire pupillaire bien dégagée. Le fond d'oeil est normal.

Le diagnostic de syndrome de MARFAN a été évoqué dans cette famille, mais nous n'avons peu d'éléments pour l'étayer étant donné l'absence de manifestations cardio-vasculaires et morphologiques franches. En tout cas, elle illustre remarquablement la transmission dominante de l'ectopie du cristallin et nous pose le problème de savoir si l'on peut considérer les ectopies cristalliniennes isolées, comme des formes pures de syndrome de MARFAN.

ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE O.



ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE P.



COMMENTAIRES

Nous avons pu observer dans le service quinze cas d'ectopies du cristallin dont douze cas sont sans conteste des sujets atteints de syndrome de MARFAN.

Seule la famille P. dont six membres sont atteints, ne présente pas d'anomalies morphologiques très évocatrices ni d'autres signes du syndrome.

Les six premières observations sont celles de sujets sans antécédent familial de la maladie et qui apparaissent donc comme des mutants. Ils associent tous une ectopie bilatérale des cristallins et une atteinte morphologique plus ou moins prononcée. Les manifestations cardio-vasculaires sont peu fréquentes : le plus âgé Bernard (cas n° 1) a peut-être une dilatation de l'aorte ascendante, et Jocelyne (cas n° 8) présente des anomalies électro-cardiographiques.

Le cas de Brigitte C. (cas n° 7) est plus complexe. Elle n'a que 8 ans, mais elle est déjà très longiligne et l'arachnodactylie manifeste qu'elle présente, associée à la luxation bilatérale des cristallins, nous ont fait porter le diagnostic de syndrome de MARFAN.

Jocelyne A. (cas n° 8) est encore différente. Elle a été considérée pendant plusieurs années comme atteinte d'une ectopie cristallinienne isolée; cependant en 1964, on avait remarqué qu'elle avait des doigts effilés. Actuellement, bien qu'elle ne soit pas très grande, son envergure, son faciès, son palais ogival, son thorax en entonnoir, et la disproportion squelettique confirmée par certaines mesures, nous ont fait porter le diagnostic de syndrome de MARFAN.

La famille D. et la famille O., où sur trois générations, nous retrouvons des sujets atteints de syndrome de MARFAN, démontrent de façon remarquable l'hérédité dominante de la maladie. Quant à la famille P., elle pose le problème de savoir si l'on doit considérer les luxations isolées du cristallin comme des formes pures de syndrome de MARFAN, ce qui est argumenté par le fait que l'hérédité est la même et qu'il existe des atteintes oculaires isolées dans des familles de syndrome de MARFAN.

La discision a pu être pratiquée chez un sujet de 22 ans (cas n° 1) avec de bons résultats, puisque l'acuité visuelle de l'oeil opéré est de 7/10, douze ans plus tard.

Une dilatation pupillaire médiocre ou même nulle est un fait d'observation banale dans l'ectopie du cristallin et est généralement attribuée à l'agénésie du muscle dilatateur. A la suite d'une iridectomie, l'examen anatomo-pathologique de l'iris qui était très rigide, a été pratiqué chez Christian D. et a montré une importante sclérose hyaline groupée en nodules péri-vasculaires et en travées, avec raréfaction cellulaire.

Le stroma irien normal est un stroma lâche, constitué de quelques faisceaux de fibres collagène, orientées d'arrière en avant et de la périphérie vers le centre et baignant dans une substance fondamentale. On y retrouve également quelques fibrocytes. Il y a donc ici une augmentation de la quantité de faisceaux de fibres collagène qui ont tendance à s'homogénéiser et à perdre leur structure fibrillaire et qui sont orientés de façon anarchique. Cet aspect est donc analogue aux modifications cutanées que nous décrirons plus loin.

Enfin nous remarquons la gravité des complications oculaires de la maladie chez Christian D. et Didier O. Le premier a perdu un oeil à la suite d'un décollement de rétine, le second qui a eu une discision bilatérale n'a que 1/20 d'acuité visuelle d'un côté, l'autre oeil ayant dû être énucléé après de multiples complications post-opératoires.

L'association ectopie cristallinienne - syndrome morphologique nous apparaît très fréquente dans le syndrome de MARFAN, puisqu'elle est retrouvée chez tous les sujets sauf dans la famille P., tandis que l'atteinte cardio-vasculaire n'apparaît que dans deux cas : suspicion de dilatation de l'aorte ascendante chez Bernard R., troubles électrocardiographiques chez Jocelyne A.

Ainsi que l'ont proposé certains auteurs, l'association de l'ectopie du cristallin à une atteinte morphologique qui n'a pas besoin d'être complète, nous semble suffisante pour poser le diagnostic de syndrome de MARFAN.

MANIFESTATIONS MORPHOLOGIQUES

Décrites les premières, les manifestations morphologiques du syndrome de MARFAN sont bien connues à l'heure actuelle, bien qu'elles soient rarement au complet chez un même sujet et que l'expression de la maladie soit très variable d'un membre à l'autre d'une même famille.

De taille relativement élevée, d'aspect maigre et longiligne, ces sujets ont une apparence caractéristique qui leur donne entre eux un air de ressemblance. Le thorax, les hanches, les épaules sont étroits et cela se remarque d'autant plus qu'ils sont de grande taille du fait de l'allongement des membres inférieurs. Mais surtout ce qui attire le regard, ce sont les membres qui sont minces, fins, grâciles et très longs. L'accroissement de longueur est surtout sensible au niveau des extrémités et décroît progressivement vers la racine des membres, ce qui donne au sujet une envergure caractéristique et une allure simiesque : les bras pendant le long du corps arrivent au voisinage du genou.

Quelques mesures permettent d'objectiver ce phénomène et sont utiles dans le dépistage des formes frustres. C'est ainsi que l'envergure est supérieure de 15 à 20 centimètres à la taille, alors que ces chiffres sont égaux chez le sujet normal, et si l'on mesure la distance pubis-sol, l'on constate qu'elle est supérieure de 15 à 20 centimètres à la moitié de la taille alors que la différence ne devrait pas dépasser 10 centimètres.

Cet allongement et cet amincissement des os auquel MARFAN avait donné le nom de dolichosténomélie, s'accompagne d'une hypoplasie musculaire généralisée avec une hyperlaxité ligamentaire et une absence presque complète du tissu adipeux sous-cutané.

Ces anomalies prédominent au niveau des extrémités touchant en particulier les doigts et les orteils. C'est ainsi que les mains sont particulièrement remarquables. Elles sont longues, étroites, décharnées. Les doigts sont fins, arachnéens, plus longs que les métacarpiens, alors qu'habituellement ils sont plus courts. Un bon critère est donné par la mesure du troisième doigt qui fait au moins une fois et demie la longueur du métacarpien correspondant. Cet allongement touche essentiellement

les métacarpiens et les phalanges proximales, les phalanges distales restant normales. La main elle-même est trop longue, dépassant 11% de la taille du sujet alors qu'elle ne doit pas atteindre ce chiffre. Les doigts ont tendance à prendre une certaine position avec la première phalange en légère hyperextension, et les deuxième, troisième et quatrième phalanges en flexion. "L'aspect général est celui d'une main très longue, très mince aux doigts fléchis de patte d'araignée", écrivait MARFAN en 1896, et ACHARD en 1902 a repris ce terme et en bon helléniste lui a donné le nom d'arachnodactylie.

D'après les statistiques de nombreux auteurs, l'arachnodactylie est l'une des manifestations les plus fréquentes du syndrome de MARFAN puisqu'elle existe dans environ 80% des cas. En outre, elle est le plus souvent associée à une ectopie du cristallin, même s'il n'existe aucun autre signe. Aussi est-il intéressant devant des individus ayant des doigts longs de pouvoir déterminer si ceux-ci dépassent réellement les limites de la normale. Nombre de tests simples ont été décrits pour aider à reconnaître les anomalies squelettiques du syndrome, ils reposent généralement sur le fait que les os des extrémités tendent à être plus longs et plus fins que normalement dans l'arachnodactylie.

L'index métacarpien proposé par SINCLAIR, qui a effectué de nombreuses mesures sur des adultes, est un bon critère d'arachnodactylie. C'est le produit obtenu en divisant la longueur moyenne des quatre derniers métacarpiens par leur largeur moyenne, mesurée approximativement en leur milieu sur les radiographies des mains. L'index normal est inférieur à 8 alors que dans le syndrome de MARFAN, les chiffres vont de 8,4 à 10,4. Ce chiffre n'a bien sûr pas de valeur absolue mais son évaluation est intéressante quand la taille est inférieure à 1m,80.

D'autres auteurs ont étudié cette arachnodactylie et deux signes de ce syndrome, faciles à chercher et à reproduire sur un grand nombre de sujets, sans nécessiter d'appareillage compliqué ont été proposés.

Le signe du pouce a été décrit par PARKER et HARE en 1945, puis repris par STEINBERG en 1966, qui l'a popularisé. Il traduit à la fois l'hyperlaxité ligamentaire et l'allongement des doigts rencontrés dans le syndrome de MARFAN. On le recher-

che de la façon suivante : le sujet fléchit le pouce de chaque main et ferme le poing par-dessus le pouce fléchi. Le signe est positif lorsque l'extrémité de la phalange distale du pouce et non les parties molles, dépasse la marge cubitale de la main. Pour plus de sûreté, il est recommandé de vérifier le signe par une radio du poing ainsi fermé. Malheureusement il s'est révélé négatif dans une proportion assez importante de sujets atteints de syndrome de MARFAN, pour réduire son utilité s'il est utilisé seul, et d'autre part il est parfois positif chez les enfants. Il peut être unilatéral du fait du développement musculaire de la main droite et de ce fait est plus souvent observé chez la femme en raison du moindre développement des masses musculaires de celle-ci. Il demeure un signe facile à exécuter, de grande valeur dans le dépistage des formes frustes.

Le signe du poignet décrit par WALKER et MURDOCH en 1970 reflète la disproportion entre la longueur des doigts et l'étroitesse du poignet caractéristiques du syndrome de MARFAN. Le patient saisit son propre poignet au-dessus de l'apophyse cubitale du radius et essaye de l'encercler avec le pouce et le cinquième doigt de l'autre main, sans pincer la peau et les tissus sous-cutanés. Chez les sujets atteints du syndrome de MARFAN, le pouce et cinquième doigt se superposent sur une longueur appréciable allant jusqu'à 1 ou 2 centimètres, alors que la plupart des gens arrivent à peine à faire toucher leurs doigts. Ce signe peut cependant exister chez l'individu normal et ne pas être retrouvé chez un sujet atteint de syndrome de MARFAN. Il ne doit donc pas être considéré comme un critère absolu de la maladie. Sur 33 cas de syndrome de MARFAN observés par ces auteurs et qui étaient indiscutables cliniquement, le signe du pouce s'est révélé positif dans 19 cas tandis que le signe du poignet l'était dans 27 cas.

Le signe du pouce de STEINBERG et le signe du poignet de WALKER et MURDOCH se complètent donc et ces deux signes peuvent être judicieusement utilisés ensemble pour confirmer l'impression clinique d'arachnodactylie.

Les pieds longs et étroits présentent les mêmes symptômes que les mains. Les orteils sont particulièrement longs, surtout le premier, qui est souvent déjeté sur le côté en hallux valgus, et il existe une légère flexion qui, associée à des rétractions de l'aponévrose plantaire, a parfois tendance à

s'accentuer. Ces malades peuvent aussi présenter une saillie postérieure considérable du calcanéum. L'allongement du pied excède souvent 15% de la taille du malade et coexiste avec un affaissement de la voûte plantaire dû à l'hyperlaxité ligamentaire.

Cette dernière peut être très marquée et lors de l'examen de ces malades l'on note des mouvements anormaux de latéralité de grande amplitude en particulier au niveau des coudes, des genoux et des doigts. Ce phénomène, associé à l'hypotonie musculaire, explique les luxations traumatiques fréquentes qui apparaissent à la suite de traumatismes minimes, surtout au niveau des hanches et des genoux.

La luxation de hanche est une lésion squelettique qui doit attirer l'attention sur l'éventualité d'un syndrome de MARFAN chez un nouveau-né ou un nourrisson. D'après RADOS, il y aurait 2,9% de luxation de hanches chez les nouveaux-nés atteints du syndrome de MARFAN alors qu'il n'y en a que 0,7% dans la population normale. Comme cette lésion est due à l'hyper-mobilité et à l'hyperextensibilité des articulations l'on est amené à supposer que le désordre génétique du tissu conjonctif augmente les chances d'un nouveau-né atteint du syndrome de MARFAN, de présenter une luxation ou une subluxation de hanche à la naissance.

La face est allongée, étroite, triangulaire, d'où le terme de dolichocéphalie proposé par MARFAN. Le nez est mince, long, effilé voire busqué; les oreilles sont déformées, de grande taille, trop obliquement implantées, avec un lobule très développé qui a tendance à pendre. Les bosses frontales sont proéminentes et le menton peu prononcé, ce qui donne un profil d'oiseau à ces malades. L'examen stomatologique montre un palais ogival, traduisant l'allongement en hauteur du massif facial. Les maxillaires sont étroits et l'on peut noter un certain degré de prognathisme du maxillaire supérieur. Du fait de l'étroitesse de la mâchoire, les dents sont mal implantées par manque de place. Enfin, la disparition du tissu cellulo-grasieux de l'orbite entraîne une énoptalmie assez variable selon les sujets. La combinaison d'yeux profondément enfoncés, d'oreilles saillantes et d'une face étroite entraîne un aspect émacié, triste de visage, commun à tous ces malades et évoquant les personnages des tableaux de Modigliani.

Les anomalies de la colonne vertébrale sont fréquentes chez ces sujets minces et longilignes. Au cours des années, l'hypoplasie musculaire et l'hyperlaxité ligamentaire entraînent cyphoses et scoliozes. Quant au thorax, il peut prendre des formes variées : en entonnoir ou "pectus excavatum", en bréchet de pigeon, en carène ou "pectus carinatum". La dépression sternale médiane de l'homme normal est ici très accusée, donnant la "vallée sternale" qui est parfois assez importante pour que l'on puisse y mettre le poing. Un développement longitudinal excessif des côtes pourrait l'expliquer. Les omoplates sont saillantes, surélevées, en aile de pigeon, parfois désignées sous le terme de "scapulae alatae" par certains auteurs.

L'examen radiologique confirme l'allongement et l'amincissement du squelette. Il montre des os grêles avec une corticale mince et des mailles de tissu spongieux élargies. L'allongement des os est particulièrement visible au niveau des extrémités où l'on remarque un développement anormal des métacarpiens et des phalanges proximales avec un aspect cylindrique de chaque segment et une lumière médullaire large. Des stries métaphysaires sont parfois visibles sur les os longs. Les sinus maxillaires sont anormalement larges avec un plancher orbitaire surélevé. On a également décrit d'autres anomalies plus rarement associées, telles que héli-vertèbre, spina-bifida et maladie de SCHEUERMANN. Chez l'enfant, les points d'ossification apparaissent très tôt et la soudure des cartilages de conjugaison est précoce.

Les manifestations cutanées peuvent revêtir différents aspects. La peau de ces sujets est mince, hyperélastique, avec un pli cutané long, supérieur à 30 millimètres, tonique, revenant immédiatement en place sans laisser de rides, dès qu'on le lâche.

Ces malades peuvent présenter extérieurement des dilatations veineuses variqueuses, aboutissant parfois à des ulcères de jambe. On a également remarqué, à l'occasion de biopsies, que ces malades cicatrisaient mal et que les sutures avaient tendance à lâcher. D'autres manifestations sont plus rares : vergetures, zones d'atrophie dermique à la face antérieure des genoux, élastomes de MIESCHER qui sont de petites formations kystiques contenant un tissu qui teignent les colorants des fibres élastiques et qui siègent principalement au cou.

Des "striae distensae" ont été retrouvées pour la première fois par KACHELE en 1960. Ce sont des stries atrophiques, extensives, blanc-ivoire ou gris-ardoise, bilatérales, symétriques siégeant à la partie supérieure du thorax, à la partie inférieure de l'abdomen et aux fesses, comparables aux vergetures de la grossesse. Ces "striae distensae" sont liées à des altérations des fibres élastiques.

Voilà donc le syndrome morphologique, tel qu'il se présente, plus ou moins complet, au cours du syndrome de MARFAN.

MANIFESTATIONS VISCERALES

1- Manifestations cardio-vasculaires

De toutes les manifestations viscérales connues dans la maladie de MARFAN, la plus importante est sans conteste la localisation cardio-vasculaire, d'autant plus qu'elle conditionne le pronostic vital.

La fréquence des lésions cardio-vasculaires est diversement appréciée selon les auteurs et le mode de recrutement. Elles sont présentes dans 40 à 60% des cas, mais en pratique ophtalmologique, l'on tient compte d'environ 30% de manifestations cardio-vasculaires.

Certaines sont congénitales et se remarquent à la naissance, comme la communication inter-auriculaire, la communication inter-ventriculaire et la tétralogie de FALLOT. Mais bien que conditionnées primitivement par un facteur génétique, d'autres n'apparaissent parfois qu'au cours des années et le plus souvent chez l'adulte jeune. Ce sont des lésions à potentiel évolutif.

Touchant électivement les grosses artères et en particulier l'aorte, toutes les anomalies cardio-vasculaires sont liées à la fragilité de la média dont les fibres élastiques qui en constituent le squelette, dégénèrent, entraînant les phénomènes suivants : dilatation des vaisseaux sous l'influence

des sollicitations hémodynamiques, constitution d'anévrismes fusiformes ou disséquants et distension des anneaux valvulaires.

L'atteinte aortique est la plus fréquemment observée et trois manifestations dominant le tableau vasculaire de la maladie de MARFAN : l'anévrisme de l'aorte initiale, l'insuffisance aortique et la médianécrose.

- Les anévrismes de l'aorte ascendante.

La localisation des anévrismes de l'aorte ascendante se fait le plus souvent au niveau du sinus de Valsalva, qui est intra-péricardique, ce qui fait qu'ils peuvent être latents et qu'on ne puisse les observer radiologiquement que lorsqu'ils ont atteint une certaine grosseur. Ils sont le plus souvent fusiformes. Les signes fonctionnels peuvent marquer, ou être simplement à type de douleur angineuse, ou de dyspnée d'effort banale. Ces anévrismes s'accompagnent parfois d'un souffle diastolique attribué à l'insuffisance aortique par dilatation de l'anneau valvulaire. Le seul moyen de les dépister au début est l'angiocardiographie et l'aortographie rétrograde (compte tenu du danger de cette méthode dont l'indication revient au spécialiste), qui montrent l'image caractéristique en bulbe d'oignon due à la dilatation des trois sinus. Si la dilatation est très importante, elle intéresse la partie ascendante de la crosse.

Radiologiquement l'arc et l'artère pulmonaire peuvent être déplacés par la dilatation de l'aorte et donner une image pseudo-mitrale.

La rupture est parfois un accident révélateur de la maladie. Elle se fait dans les cavités droites avec douleur, état de choc et insuffisance ventriculaire droite. L'évolution spontanée est fatale et le traitement chirurgical qui consiste en une résection-greffe de l'anévrisme est la seule chance de ces malades, d'où l'intérêt du dépistage des formes frustes pour pouvoir intervenir en temps utile. Le pronostic est en effet satisfaisant grâce à l'introduction de la circulation extra-corporelle (mortalité de 10% dans les études de LENEGRE et DUBOST). Les résultats opératoires lointains seraient assez bons étant donné que les tissus sur lesquels on est amené à intervenir sont fragiles et ne constituent pas un terrain idéal pour la chirurgie.

L'insuffisance aortique du syndrome de MARFAN.

Cette insuffisance ne présente pas de caractères stéthocoustiques particuliers. Elle est souvent secondaire à une dilatation de l'anneau par altération du squelette élastique de celui-ci. Il peut y avoir des déchirures ou des perforations des valvules sigmoïdes. Cette insuffisance aboutit au bout d'un temps plus ou moins long de tolérance à un tableau d'angine de poitrine ou d'insuffisance ventriculaire gauche irréductible. Le syndrome de MARFAN est une cause d'insuffisance aortique du sujet jeune et il faut savoir y penser devant des adolescents longilignes, aux doigts allongés, fins, et présentant une atteinte aortique ou une lésion valvulaire sans étiologie rhumatologique bien précise.

La médianécrose ou anévrisme disséquant de l'aorte.

C'est la complication majeure du syndrome de MARFAN et elle peut en être la manifestation initiale. C'est le développement dans l'épaisseur de la média, du fait de l'altération du squelette élastique, d'un foyer nécrotique qui entraîne un clivage de la paroi. Cet hématome progresse longitudinalement et circonférentiellement. S'il y a rupture de la paroi dans le péricarde, la plèvre ou le médiastin, le malade meurt d'hémorragie en quelques minutes. Mais la rupture peut ne pas être immédiate et le malade survit. C'est ainsi que l'on a des phases de stabilisation allant de quelques heures à quelques semaines, puis par la suite surviennent les complications : poursuite de la dissection et mort subite. Enfin, il existe des formes non mortelles. Dans ces cas d'évolution favorable, l'hématome va coaguler dans l'épaisseur de la paroi et entraîner la formation d'un tissu fibreux cicatriciel.

La médianécrose réalise un tableau d'infarctus du myocarde sans signes électriques, avec des transaminases sériques normales. Radiologiquement, elle se traduit par un élargissement de l'ombre supra-cardiaque et parfois l'on découvre l'image en double contour caractéristique. Si l'anévrisme s'étend, il entraîne l'apparition des signes neurologiques à type de monoplégie, d'hémiplégie, de paraplégie flasque, de pertes de connaissance et de troubles psychiques.

L'indication chirurgicale se discute si le malade a survécu et se trouve en phase intermédiaire; ce traitement exceptionnellement appliqué, consistant en greffe ou en repérmeation de la paroi par création d'un orifice de "réentry".

L'anévrisme disséquant dans le syndrome de MARFAN, ne diffère des autres que par le jeune âge des sujets qu'il frappe et l'absence d'hypertension artérielle. Il semble que sa survenue plus fréquente chez l'homme soit liée aux efforts physiques plus intenses.

Ce qu'il faut surtout souligner, c'est la fragilité de ces individus qui va s'exprimer dans des circonstances physiologiques et pathologiques : la grossesse et les traumatismes.

La dissection aortique apparaît souvent, en effet, comme une complication engendrée par un traumatisme qui dans nombre de cas révèle ou aggrave la médianécrose. Quant à la grossesse, elle favorise la survenue brutale de la médianécrose qui se produit surtout pendant les deux derniers mois, lors de l'accouchement ou les jours suivants. La présence d'un syndrome de MARFAN fait de la femme enceinte une candidate à une surveillance accrue.

Les lésions de l'artère pulmonaire sont beaucoup moins fréquentes et de moindre gravité, à type d'anévrismes fusiformes du tronc, beaucoup plus longtemps tolérés.

L'atteinte mitrale est beaucoup plus fréquente qu'on ne le dit classiquement et ne se voit pratiquement que chez la femme. Elle est liée à une dilatation de l'anneau valvulaire et évolue vers une décompensation cardiaque assez rapide. Les valvules mitrales peuvent être fenêtrées ou épaissies, ce qui entraîne un tableau d'insuffisance mitrale, et il semble qu'une endocardite d'Osler puisse se fixer avec prédilection sur ces lésions valvulaires, chez ces malades.

Beaucoup plus rarement se rencontrent d'autres atteintes du système artériel, telles que coarctation de l'aorte, hypoplasie de l'aorte abdominale, persistance du canal artériel.

Les troubles du rythme sont possibles, à type de tachycardie auriculaire, de bloc de branche, voire de bloc auriculo-ventriculaire complet. L'E.C.G. montre souvent un allongement

isolé de l'espace PR; une inversion de T et un sous-décalage de ST en D2 - D3 - VF et dans les précordiales gauches sont fréquemment associés.

On attribue ces troubles à l'atteinte de la fine atmosphère conjonctive du tissu nodal. Dans un cas de syndrome de MARFAN, qui a été rapporté par BEAR et qui présentait un bloc auriculo-ventriculaire complet et un rythme de jonction, l'examen microscopique du système de conduction, montrait une fibrose dans la zone du corps fibreux central à l'endroit de pénétration du faisceau de HISS.

Anatomie pathologique

La lésion élémentaire est une anomalie congénitale de la texture de la média de la paroi artérielle. L'histologie montre la rupture des fibres élastiques qui sont fragmentées et éparpillées au sein d'un tissu conjonctif lâche. Dans ce tissu existent des cavités pseudokystiques, remplies d'une substance mucoïde, métachromatique au bleu de toluidine, analogues à celles décrites par ERDHEIM sous le nom de médianécrose kystique de l'aorte.

Cette anomalie intéresse surtout les artères proximales, surtout l'aorte où prédomine le tissu élastique, et elle affecte surtout la média, tissu élastique par excellence. Ceci explique les deux grands types de lésions rencontrées dans la maladie : d'une part l'anévrysme par extension, d'autre part l'anévrysme disséquant où après effraction de l'intima, il y a irruption de sang tout au long de la zone de moindre résistance de la média.

En fait, tous les troncs artériels sont intéressés par le processus; aussi bien les artères rénales que coronaires, hépatiques et même cérébrales où la média est peu développée. On a même rencontré des cas d'anévrysme disséquant de l'artère pulmonaire.

Au total, la fréquence de l'atteinte cardio-vasculaire dans le syndrome de MARFAN est difficile à évaluer, car elle ne se développe que tard dans l'existence et parfois peu de temps avant la mort. La cardiopathie de ce syndrome est en effet potentielle. La lésion histologique existe depuis la naissance mais ce n'est qu'au cours de la vie que la paroi

aortique fragile se laisse distendre par la forte pression d'éjection du ventricule gauche. Si les désordres squelettiques et oculaires peuvent avoir des conséquences fonctionnelles graves, l'atteinte aortique compromet le pronostic vital et est le plus souvent responsable de la mort précoce, avant l'âge de 45 ans, des sujets atteints.

L'altération tissulaire accroît les difficultés de la chirurgie, et le succès hémodynamique qui en résulte immédiatement n'empêche pas l'évolution de la maladie.

2 - Manifestations pulmonaires

Les manifestations pulmonaires de la maladie de MARFAN sont peu connues, sans doute parce qu'elles ont été jusqu'ici noyées dans le tableau des affectations intercurrentes menaçant l'existence de ces patients. Mais elles s'intègrent dans le cadre de cette dystrophie généralisée du tissu conjonctif qui touche tous les tissus.

On est frappé tout d'abord par la fréquence des lésions emphyémateuses diffuses ou localisées au cours de ce syndrome. Elles peuvent se manifester sous forme d'insuffisance respiratoire progressive. Comme chez tout insuffisant respiratoire chronique, il peut survenir une décompensation aiguë à l'occasion d'une surinfection. Le problème particulier ici, est la plus grande fragilité de ces sujets aux surinfections, ce qui aurait pu être en rapport avec des anomalies immunologiques, mais l'on a constaté une élévation du taux des immunoglobulines dans les rares études effectuées.

Mais la complication pulmonaire majeure du syndrome de MARFAN, est l'évolution de cet emphysème vers un pneumothorax spontané, par rupture de bulles, qu'il existe ou non des formations kystiques apparentes, volontiers récidivant, dont l'association avec le syndrome est plus fréquente que ne le voudrait le hasard.

Dès lésions variées ont, en outre, été observées par les différents auteurs, à type de fibrose pulmonaire, de poumon en rayon de miel, de maladie kystique congénitale, de malformations congénitales des bronches : bronchectasie, kystes bronchogéniques congénitaux, et d'anomalies de la segmentation pulmonaire : lobe gauche unique, lobe surnuméraire.

Toutes ces malformations pulmonaires qui semblent favoriser la survenue d'infections chez ces malades seraient induites, selon Mc KUSICK, pendant l'embryogénèse, par le défaut du tissu conjonctif environnant, au même titre que les malformations cardiaques congénitales.

Cette dystrophie du tissu conjonctif joue un rôle certain dans l'apparition de l'emphysème pulmonaire et du pneumothorax mais l'examen histologique ne nous permet d'émettre que des hypothèses. D'après les études de BOLANDE, l'apparition des fibres élastiques dans l'interstitium pulmonaire des sujets atteints de syndrome de MARFAN est précoce, mais ce fait n'est pas spécifique de la maladie et se trouve dans certains cas d'emphysème sévère, dans le cadre de la pneumonie lobaire infantile.

Si l'on part de l'hypothèse d'une anomalie des fibres élastiques ou de la substance fondamentale au niveau des parois des bronchioles terminales, une flaccidité anormale de ces septa prédispose au collapsus bronchiolaire à l'expiration, entraîne une séquestration de l'air et la formation de l'emphysème ou d'une bulle si l'anomalie est plus localisée; bulle qui, par la suite, sera à l'origine d'un pneumothorax.

L'emphysème et le pneumothorax dans la maladie de MARFAN seraient donc dus à des anomalies des parois alvéolaires par atteinte du tissu élastique des septa en relation avec les anomalies du tissu conjonctif caractéristiques du syndrome.

Enfin, le retentissement de la seule déformation thoracique sur la fonction respiratoire, en l'absence de lésions cardiovasculaires ou broncho-pulmonaires associées, est habituellement insignifiant.

3 - Manifestations digestives

Il existe d'autres manifestations viscérales dans le syndrome de MARFAN, manifestations digestives tout d'abord, dont les plus fréquentes sont les hernies crurales, inguinales ou diaphragmatiques, expression locale de la dysplasie systématisée du tissu conjonctif. Les auteurs ont aussi signalé des cas de diverticulose colique. D'autres manifestations digestives plus graves ont été rapportées, à type de perforations spontanées de l'intestin grêle : celles-ci sont rares en temps normal, en

dehors des ulcérations sous corticothérapie et des cas dus à des maladies comme la péri-artérite noueuse ou la typhoïde. Lorsque cet accident survient de façon isolée chez un sujet jeune apparemment en bonne santé, l'on s'interroge souvent en vain sur les causes et il faut savoir qu'il y a parmi elles le syndrome de MARFAN.

L'étude histologique montre des perforations à l'emporte-pièce sur une paroi souple, entourée d'un processus macrophagique. Il existe une pseudo-limitante élastique à la limite des lésions granulomateuses. Or la paroi du grêle contient des fibres collagènes mais ne comprend pas de fibres élastiques. Cette formation prend l'orcéine comme les fibres élastiques mais doit être considérée comme le produit d'une dépolymérisation du collagène ou de la substance fondamentale. Une activité macrophagique se manifeste à l'égard de ce matériel orcéinophile et les lésions aboutissent à l'ulcération avec perforation.

4 - Manifestations neurologiques

Si les différentes manifestations de la dolichosténomélie ont été l'objet de nombreuses publications et leurs rapports avec le trouble du tissu conjonctif bien étudiés, les aspects neurologiques n'ont été que très peu abordés. Assez souvent signalés dans la littérature, ils peuvent revêtir des formes variées.

L'apparition de troubles neurologiques lors de la survenue de l'anévrysme disséquant est fréquente, sous forme d'hémiplégie par dissection ou obstruction du tronc brachio-céphalique, de monoplégie par névrite ischémique, de paraplégie flasque par dissection des artères intercostales et lombaires entraînant l'ischémie médullaire. L'association de crises d'épilepsie à la dolichosténomélie est peu fréquente mais existe. Les troubles épileptiques semblent alors secondaires aux possibilités d'altérations vasculaires cérébrales, responsables de lésions ischémiques ou hémorragiques, les vaisseaux étant d'origine mésodermique.

Les rares observations publiées semblent permettre d'attribuer à leur origine une médianécrose des artères cérébrales, média-

nécrose pouvant donc atteindre les artères périphériques et non limitée à la seule origine de l'aorte.

L'électro-encéphalogramme, bien que peu de fois pratiqué, a toujours montré dans le syndrome de MARFAN, une souffrance sous-corticale centro-céphalique. Chez tout malade porteur, l'électro-encéphalogramme devrait être systématique, même en dehors de toute manifestation épileptique, ainsi que chez les autres membres de la famille.

WEIR a décrit également l'existence de kystes méningés chez ces patients. L'origine des méninges est mal connue, mais l'on pense qu'arachnoïde et dure-mère sont d'origine mésodermique et que le défaut mésenchymateux a prédisposé le développement d'une protrusion de l'arachnoïde en des endroits fragiles.

Il y a dans la littérature des observations qui font état de troubles psychiques et surtout d'arriération mentale. En fait, la débilité mentale ne fait pas partie du tableau de la maladie de MARFAN mais se voit dans l'homocystinurie, qui est un trouble héréditaire du métabolisme d'un acide aminé et qui présente des analogie morphologiques et oculaires avec le syndrome de MARFAN. Il serait alors intéressant de rechercher la présence d'homocystine dans les urines des malades considérés comme porteur d'un syndrome de MARFAN et présentant un retard mental.

Par ailleurs, il convient de tenir compte de la gêne visuelle et du retentissement de l'infirmité physique sur l'état psychique et intellectuel de ces malades.

En conclusion, si les troubles neurologiques du syndrome de MARFAN ne sont pas très fréquents, leur présence doit être rattachée à la dysembryoplasie d'origine mésodermique, au même titre que les autres complications.

Si l'anévrysme disséquant de l'aorte est l'élément typique de l'atteinte vasculaire du syndrome de MARFAN, il ne doit pas faire méconnaître la possibilité d'anomalies vasculaires périphériques, notamment cérébrales, pouvant se manifester dramatiquement à tout moment.

5 - Manifestations génito-urinaires

Les lésions de l'appareil génito-urinaire ont été fréquemment signalées à type d'hydronéphrose, de maladie polykystique rénale, de rétrécissement de l'uretère et d'ectopies testiculaires. En dehors du fait que ces organes sont des dérivés mésodermiques, qui contiennent donc collagène et fibres élastiques, nous savons peu de choses sur la genèse de ces malformations.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Les manifestations oculaires du syndrome de MARFAN, dont la plus fréquente est l'ectopie du cristallin, se voient dans 60 à 90% des cas selon les auteurs. Ce sont souvent elles qui attirent l'attention et c'est alors l'ophtalmologiste qui est amené à faire le diagnostic de la maladie, en particulier chez l'enfant. La constatation des signes se fait vers l'âge de 7 - 8 ans, lorsque l'enfant est scolarisé, mais l'on peut être amené à le voir beaucoup plus tôt si un pédiatre ou un cardiologue ont remarqué une morphologie particulière, à moins que le caractère familial de la maladie ne l'ait fait rechercher dès la naissance. Les anomalies peuvent aussi rester latentes et n'être découvertes qu'à l'âge adulte à l'occasion d'une complication.

L'ectopie du cristallin qui est en règle bilatérale et symétrique avec déplacement en haut et en dehors, est un vice de position de ce cristallin qui, pour des raisons embryologiques, s'est développé d'emblée dans un siège anormal. Il ne s'est donc pas mis au centre de la pupille dans le plan frontal, et par la suite il aura tendance à changer de position, évoluant vers la subluxation ou la luxation complète.

Lorsque l'ectopie est peu marquée, les signes fonctionnels sont minimes, l'acuité visuelle est conservée et l'anomalie peut passer inaperçue. Si le déplacement est plus marqué, l'acuité visuelle est basse, le plus souvent aux alentours de un ou deux dixièmes, peu compatible avec une vie sociale normale et toute correction optique est impossible. La cause en est la microsphérophakie. Cette acuité a tendance à baisser au cours de l'évolution, au fur et à mesure que le cristallin va quitter l'aire pupillaire et que le trajet des rayons optiques pour atteindre le fond de l'oeil va s'éloigner du centre cristallinien. Souvent le malade, surtout s'il s'agit d'un enfant, cherche à voir à travers le cristallin en adoptant une attitude vicieuse de la tête.

A l'examen à l'oeil nu, on constate que la chambre antérieure est anormalement profonde mais de façon inégale, la situation ectopique du cristallin tendant à la réduire du côté du dépla-

cement. Mais surtout, il existe un iridodonésis bilatéral. Ce signe signifie que l'iris n'est plus soutenu par le cristallin déplacé.

L'examen est d'autant plus difficile que les mydriatiques ne dilatent que peu la pupille par suite d'une hypoplasie du dilatateur de l'iris, confirmée par l'histologie. Lorsque l'on a réussi à obtenir un certain degré de dilatation, le champ pupillaire apparaît divisé en deux parties : l'on voit un croissant noir inférieur, en quartier de lune, le vité, surmonté par un disque à bords brillants qui réfléchit la lumière : le cristallin.

A la skiascopie existent deux réfractions; l'une inférieure, correspondant au croissant noir, qui est une réfraction fortement hypermétropique d'aphaque; et l'autre, supérieure, qui est une réfraction de grande myopie de 10 ou 15 dioptries.

L'examen à la lampe à fente va préciser la profondeur inégale de la chambre antérieure, et met en évidence l'iridodonésis, pas toujours visible à l'oeil nu. Il montre un cristallin déplacé en haut et en dehors de façon symétrique et bilatérale, auquel sont attachées des fibres zonulaires amincies, raréfiées, voire distendues et déchirées. Parfois, elles peuvent manquer à certains endroits, réalisant un véritable colobome zonulaire, souvent associé à un colobome irien correspondant.

Ainsi le cristallin est mal posé dans le plan frontal et n'occupe qu'une partie de l'aire cristallinienne. L'ectopie importante est facile à reconnaître avec ce champ pupillaire divisé en deux parties, mais l'ectopie frustre est parfois difficile à affirmer, nécessitant une dilatation pupillaire maximale d'obtention malaisée.

En dehors des complications, elle est responsable d'un déficit visuel plus ou moins important suivant le degré de l'ectopie. Discret et réduit à un astigmatisme myopique, dont la correction optique est possible dans les ectopies frustres, le déficit visuel est en général marqué dans les ectopies importantes, et a tendance à s'aggraver à mesure que le cristallin monte dans l'aire pupillaire. Lorsque celle-ci n'est plus occupée que par une partie du cristallin, toute correction optique est devenue impossible, et le sujet peut présenter une diplopie monoculaire; chaque objet donne alors une image à travers le

cristallin et une image à travers la partie aphaque.

En dehors de la malposition, le cristallin peut également présenter des anomalies de forme et de taille. En ce qui concerne la taille, elle est théoriquement normale, mais l'on constate dans de nombreux cas que le diamètre cristallinien est diminué. Il s'y associe souvent une augmentation de l'épaisseur, ce qui donne au cristallin un aspect sphérique. Cette microsphérophachie explique l'importante myopie découverte à la skiascopie. L'anomalie de forme consiste surtout en l'existence fréquente d'un colobome qui réalise une encoche à l'équateur sur le bord de la lentille, avec absence de fibres zonulaires sur tout le secteur qui correspond à la concavité du bord libre du cristallin. La transparence est le plus souvent normale mais l'on peut observer des opacités capsulaires qui, plus tard, évolueront vers la constitution d'une cataracte, aboutissement fréquent du syndrome de MARFAN.

L'examen à l'ophtalmoscope du fond de l'oeil nécessite une réfraction différente suivant que l'on regarde à travers le cristallin dans les ectopies frustres, ou à travers la zone aphaque des ectopies plus importantes. On peut même avoir besoin d'une double réfraction dans les cas intermédiaires. Avec une lentille de + 10 dioptries, l'on voit à travers le croissant inférieur dépourvu de cristallin, la pupille et le fond d'oeil, tandis qu'ils apparaissent flous à travers le disque cristallinien. D'après Paul BONNET, il est possible de voir à l'ophtalmoscope, deux images inégales de la pupille qui ne sont jamais nettes en même temps.

L'ectopie cristallinienne du syndrome de MARFAN a suscité bien des controverses. Il semble, en effet, illogique de considérer comme une dysplasie conjonctive, l'atteinte d'un organe d'origine ectodermique. En fait, l'ectopie ne semble pas causée par une anomalie cristallinienne, mais plutôt par la mauvaise qualité des tissus oculaires qui le fixent et qui sont, eux, d'origine mésenchymateuse. C'est donc une lésion structurale de la zonule, appareil suspenseur dont l'origine mésodermique est admise par de nombreux auteurs, qui est en cause.

Au microscope électronique, les fibres zonulaires normales, descendent des procès, rectilignes, rigides, sensiblement parallèles. Elles ont une forme arrondie avec un calibre régulier de 20 à 30 microns et présentent des cannelures longitudinales.

L'examen du fond d'oeil peut montrer des lésions de chorio-rétinite qui ont une valeur pronostique, car elles sont à l'origine des décollements de rétine ultérieurs. Il peut y avoir aussi une vraie choroïdose myopique, qui est peu fréquente car la myopie quasie constante rencontrée dans le syndrome de MARFAN, est dans la majorité des cas une myopie cristallinienne, due à la microsphérophakie.

Les altérations de l'angle camérulaire ont été particulièrement étudiées par BURIAN et VON NOORDEN qui ont constaté diverses anomalies.

Tout d'abord, il peut exister des reliquats d'une formation embryonnaire : le ligament pectiné. Ce sont des fibres coniques, pigmentées, s'étendant de la racine irienne au corps ciliaire, à l'éperon scléral ou au trabéculum, ou s'insérant même sur la ligne de Schwalbe. Dans ce dernier cas, elles réalisent de véritables ponts discontinus au-devant du trabéculum, pouvant cacher la bande ciliaire si elles sont denses.

Les processus iriens sont des cordons de tissu uvéal, peu ou non pigmentés qui s'insèrent sur la bande ciliaire et vont s'attacher à l'éperon scléral, ne passant pas en pont au-devant du trabéculum.

La proéminence de la ligne de Schwalbe a été décrite par WACHTEL, ainsi que la discontinuité du canal de Schlemm, interrompu par des zones d'atrophie.

Il peut exister également de petites élevures noueuses de tissu irien, près de la racine de l'iris, contenant des vaisseaux sanguins tortueux. Dans certains cas, un lambeau de tissu pigmenté est présent au sommet de ces élevures, ce qui a fait penser qu'elles seraient des restes du ligament pectiné, qui ont perdu leur continuité durant le développement de l'angle.

L'iris, lui-même n'a pas une morphologie normale. RAMSEY, dans une étude histopathologique de plusieurs cas, a constaté que la racine irienne avait une insertion très postérieure sur le corps ciliaire, ce qui formait un récessus anormalement profond dans la chambre antérieure. Le feuillet antérieur était généralement peu développé, lisse avec une diminution des cryptes. La collerette était peu marquée. Il y avait des

zones qui étaient tellement fines, que l'on voyait le feuillet pigmenté postérieur au travers. Ce feuillet pigmenté existait au centre et non périphérie, ce qui se traduisait cliniquement par une transillumination intense de la zone allant de la périphérie moyenne à la racine de l'iris. Par ailleurs, le sphincter était peu développé, le dilatateur présent dans la zone pupillaire centrale, mais absent dans la moitié périphérique de l'iris.

Cet accroissement de la transillumination de l'iris peut être d'une grande utilité dans le diagnostic de syndrome de MARFAN lorsqu'on n'est pas en présence d'un cristallin subluxé.

Enfin WACHTEL a constaté dans quatre cas, une augmentation du diamètre du globe et l'atrophie et la diminution de nombre des procès ciliaires.

On peut s'étonner que d'autres anomalies propres au tissu conjonctif et surtout au collagène, nesurviennent pas plus fréquemment. C'est le cas du kératocône, des anomalies de la cornée (mégalocornée) qui ne sont signalées que sporadiquement, et des atteintes sclérales qui sont tout de même plus courantes.

La sclère, qui est un dérivé mésodermique et est essentiellement composé de collagène, peut être ainsi touchée. Elle est la plupart du temps mince et fragile. Les auteurs ont quelquefois noté l'existence de sclérotiques bleues comme dans la maladie de LOBSTEIN, et de staphylomes intercalaires. SEDDIK, chez un malade aux sclérotiques bleues, a observé une rupture des deux globes oculaires, chaque fois après un traumatisme minime, et GOLDBERG le développement progressif d'un staphylome après une légère contusion. Un traumatisme, si peu important qu'il soit, peut donc être dramatique pour cette sclère fragilisée.

Les stries angioïdes, manifestations oculaires d'une atteinte du tissu élastique, fréquemment associées avec le pseudoxanthôme élastique cutané, ont été quelquefois observées dans le syndrome de MARFAN. Elles se caractérisent par un réseau de craquelures au pourtour de la papille, formant un anneau d'où partent dans toutes les directions des stries plus ou moins longues, dont le trajet est en général sinueux et qui peuvent traverser la région maculaire. Leur diamètre peut atteindre le double de celui des vaisseaux. Leur couleur est variable :

les plus étroites sont grisâtres, les plus larges brunes ou rouge sombre. Ces stries sont situées entre l'épithélium pigmenté de la rétine et les vaisseaux choroïdiens et correspondent à une rupture de la membrane de Bruch.

Le strabisme est beaucoup plus fréquent chez les sujets atteints de syndrome de MARFAN que dans la population générale, puisqu'on le rencontre dans 40% des cas. Il est en relation avec l'hypoplasie musculaire et aussi avec la mauvaise acuité visuelle qui entraîne la perte de la vision binoculaire.

Il peut exister d'autres anomalies oculaires plus rares que nous nous contenterons d'énumérer : au niveau de l'iris se voit aniridie, corectopie, colobome, hétérochromie, persistance de la membrane pupillaire. On a observé également des colobomes au niveau du cristallin, de la macula et du nerf optique, des microphthalmies, des nystagmus, des dégénérescences tapeto-rétiniennes et des rétinopathies pigmentaires.

LES COMPLICATIONS

L'avenir oculaire de ces sujets pose des problèmes angoissants étant donné la fréquence et la gravité des complications.

L'ectopie du cristallin, qui est parfois constatée dès la naissance reste rarement stationnaire toute la vie et a tendance à évoluer. Sa surveillance va conditionner la décision opératoire. Ce cristallin peut se déplacer dans toutes les directions, mais il le fait le plus souvent en haut et en dehors. Progressivement, au fur et à mesure que les fibres de la zonule se rompent et se raréfient, il monte et libère de plus en plus l'aire pupillaire. Un jour arrive où le cristallin n'est plus maintenu par ses attaches zonulaires et flotte librement sur la hyaloïde. La subluxation peut alors se compléter par un mouvement de bascule vers l'avant ou vers l'arrière. Le cristallin tombe dans le vitré ce qui entraîne des phénomènes hypertoniques réactionnels aux longs cours, ou passe dans la chambre antérieure, provoquant une hypertonie oculaire aiguë gravissime. Il faut intervenir d'urgence et extraire rapidement ce cristallin, avec le risque de le voir passer

dans la chambre postérieure et tomber dans le vitré. Le pronostic visuel de ces luxations antérieures opérées, est très mauvais, assombri par la persistance d'une hypertonie ou d'une dystrophie cornéenne de contact.

L'hypertonie peut être le fait d'un glaucome congénital classique, lié aux anomalies de l'angle, avec la persistance de reliquats mésodermiques gênant le passage de l'humeur aqueuse, ou alors être secondaire à la migration du cristallin en avant ou en arrière.

Si le cristallin se luxe vers l'arrière, ce qui est le cas le plus fréquent, il entraîne une hypertonie progressive, insidieuse, puis il se libère et tombe alors dans le vitré où il peut être longtemps bien toléré, mais il engendre souvent un glaucome chronique. En l'absence de tout traitement, l'évolution se fait vers le glaucome absolu, cause de la plupart des cécités observées dans le syndrome de MARFAN. A la suite de processus hypertensifs répétés, le sujet perd peu à peu la vision.

En dehors de la luxation dans la chambre antérieure, le cristallin peut entraîner des phénomènes de blocage pupillaire, en venant s'appuyer contre l'iris, bloquant ainsi le passage de l'humeur aqueuse.

Le syndrome de MARFAN comporte toujours un risque de décollement de rétine. La survenue de ce décollement est le résultat des malformations vitréo-rétiniennes pratiquement constantes. Le vitré est habituellement fluidifié et la chorio-rétine présente des lésions dégénératives visibles au fond d'oeil. Il faut donc examiner et surveiller attentivement ces lésions, pour essayer de prévenir le décollement. Celui-ci survient habituellement entre 20 et 25 ans, coïncidant parfois avec la luxation du cristallin, mais il peut se produire après une intervention et quelques cas ont été rapportés à la suite de discisions.

La cataracte peut exister dès la naissance, sous forme d'opacités cristalliniennes périphériques et l'association "cataracte congénitale-syndrome de MARFAN" est bien connue. Mais la cataracte survient aussi volontiers vers l'âge de 40 ans. C'est une indication opératoire si elle entraîne une gêne visuelle très importante.

TRAITEMENT

L'amélioration des techniques chirurgicales et les progrès des méthodes d'anesthésie et d'hypotonie, permettent d'envisager avec moins d'arrière-pensées la chirurgie de l'ectopie du cristallin. L'indication opératoire sera posée en fonction de l'acuité visuelle et de la gêne qu'elle entraîne dans la vie courante, mais surtout en fonction de l'évolution plus ou moins rapide de la luxation et de la survenue des complications.

La surveillance régulière de l'ascension cristalliniennne et du tonus oculaire est fondamentale. Lorsque le cristallin monte et tend à dégager de plus en plus rapidement l'aire pupillaire, la luxation risque d'apparaître d'un jour à l'autre avec toutes les conséquences gravissimes que cela comporte.

L'hypertonie doit également être surveillée attentivement, surtout si les membres de la famille ont fait des complications précoces ou si le sujet a déjà perdu un oeil du fait d'une complication hypertensive secondaire à une luxation.

Nous envisagerons successivement le traitement de l'ectopie non compliquée et des complications.

Traitement de l'ectopie non compliquée

Proposée par BREGEAT et défendue par l'Ecole Lyonnaise, la discision précoce du cristallin ectopique est la seule intervention possible chez l'enfant de moins de 15 ans, du fait de la solidité du ligament de Wieger dans cette période de la vie. Elle consiste en une ouverture du cristallin à l'aide de deux aiguilles; ensuite les masses cristalliniennes libérées vont être peu à peu résorbées. Elle doit être pratiquée avant l'âge de 15 ans car ensuite les possibilités de résorption des masses cristalliniennes sont très diminuées.

Cette discision a un but optique et prophylactique. Elle transforme des enfants mal-voyants, chez qui toute correction optique est impossible, en aphaques à qui l'on peut donner des

verres. D'autre part, en détruisant le cristallin, elle prévient toute luxation ou subluxation ultérieure, complication majeure conditionnant l'avenir visuel de ces malades.

Poser l'indication opératoire est une responsabilité assez grande. En effet si la discision présente des avantages certains, elle comporte aussi des inconvénients et des risques assez graves. Tout d'abord, il arrive que l'on doive répéter ce geste, car la membranule a tendance à se reformer; ensuite les résultats ne sont pas immédiatement bons car il persiste des masses pendant des mois, et pendant ce temps la vision ne se développe pas chez ces enfants.

Mais surtout la discision augmente le risque de survenue d'un décollement de rétine ultérieur, bien que les auteurs anglo-saxons comme CROSS et JENSEN prétendent que la crainte d'un décollement de rétine ne doit pas faire éviter le traitement chirurgical d'un cristallin luxé.

Il existe également un risque de survenue d'une uvéite phako-anaphylactique, due à la libération des masses, qui peut entraîner une hypertonie aux longs cours et à la longue une cécité.

Le problème est donc de savoir s'il faut opérer ou non ces cristallins luxés. Avec le recul que nous possédons actuellement, il semble que l'attitude la plus satisfaisante soit de ne pas intervenir si l'ectopie est stable, n'augmentant pas à des examens successifs, et si l'acuité visuelle est conservée, supérieure à 4/10, élément qui est déterminant. Et si l'on décide d'intervenir, l'on pratiquera une discision bilatérale, à un an d'intervalle, avant l'âge de 10 ans de préférence, bien qu'elle ait donné d'excellents résultats chez de jeunes adultes.

Il existe une autre technique qui est l'extraction totale du cristallin. C'est une intervention dont les avantages et les inconvénients doivent être soigneusement appréciés, car elle comporte également des risques de décollement de rétine et d'uvéite phako-anaphylactique en post-opératoire. En dehors d'une complication aiguë, on la réserve aux cas où la luxation totale paraît menaçante, et là encore on préfère ne pas opérer si l'acuité visuelle est conservée.

Elle ne peut d'ailleurs être pratiquée qu'après l'âge de 25 ans, quand le ligament de Wieger devient moins résistant.

Entre 15 et 25 ans se situe la période critique, car en principe la discision n'est plus possible. Le plus souvent, on essaie de temporiser et d'attendre l'âge de 25 ans pour faire alors une extraction totale de la lentille, mais des discisions ont pu être pratiquées avec d'excellents résultats pendant cette période.

Traitement de l'ectopie compliquée

LA CATARACTE

Les indications opératoires de la cataracte pré-sénile du syndrome de MARFAN seront déduites du handicap fonctionnel entraîné par l'opacification de la lentille. L'intervention demande des précautions en raison du danger d'issue de vitré.

LA LUXATION ANTERIEURE DU CRISTALLIN

Cette complication aiguë impose une intervention en urgence, dont le pronostic est assombri par l'apparition d'une hypertension ou d'une dystrophie cornéenne par contact. Il faut tout d'abord éviter que le cristallin ne bascule en arrière dans le vitré, en couchant le malade sur le ventre et en instillant des myotiques forts pour fermer le rideau irien. Ensuite, on pratique une extraction à la pince ou avec l'anse de SNELLEN et une iridectomie en secteur en fin d'intervention.

LA LUXATION POSTERIEURE DU CRISTALLIN

Elle pose des problèmes encore plus difficiles. Toujours mieux tolérée que la luxation antérieure, elle ne demande pas une décision opératoire en urgence et l'on doit s'interroger sur l'opportunité de l'intervention.

L'indication opératoire sera posée après un bilan complet de

l'état oculaire et réservée aux cas où l'on pense pouvoir l'améliorer par un geste opératoire, car l'extraction difficile de la lentille aggrave plus souvent la situation qu'elle ne l'améliore. Aussi l'existence d'une hypertonie chronique liée au déplacement du cristallin ne constitue pas par elle-même, une indication formelle à intervenir sur ce cristallin. Mieux vaut se résoudre à traiter l'hypertonie par une angiocyclusodiathermie par exemple, qui sera peut-être moins satisfaisante, mais moins dangereuse que l'ouverture du globe et l'extraction périlleuse de la lentille.

La technique consiste à transformer la luxation postérieure en luxation antérieure, en dilatant la pupille au maximum et en plaçant le malade en décubitus ventral. Bien souvent la pupille ne se dilate pas assez pour que le cristallin puisse passer. On est alors obligé d'essayer d'extraire le cristallin du vitré, avec la lumière de WOOD et l'anse de SNELLEN, mais c'est une manoeuvre traumatisante et peu satisfaisante quant au pronostic fonctionnel visuel ultérieur.

LE DECOLLEMENT DE RETINE

Etant donné la fréquence de cette complication, les lésions jugées dangereuses doivent être surveillées et traitées. Il semble que la survenue du décollement de rétine soit moins le résultat des tremblements d'un cristallin ectopique ou de la discision de ce dernier, comme l'ont prétendu certains auteurs, que des malformations vitro-rétiniennes pratiquement constantes, liées à la maladie, et préexistantes.

Pour les auteurs anglo-saxons comme CROSS et JENSEN la crainte d'un décollement de rétine ne doit pas faire éviter le traitement chirurgical d'un cristallin luxé quand il y a hypertonie ou indication optique. Il importe au contraire de prévenir ce décollement.

Au total, les lésions oculaires se rencontrent avec une fréquence remarquable dans les syndromes de MARFAN : de 50% pour ÒRMOND et WILLIAMS à 70% pour Mc KUSICK qui fait de la maladie de MARFAN un diagnostic souvent ophtalmologique. Cependant il convient de noter que les manifestations oculaires peuvent faire totalement défaut, non seulement dans les formes frustres, mais aussi dans certains cas morphologiques typiques, et dans des cas familiaux où toute la lignée est exempte d'atteinte oculaire.

GENETIQUE

Le caractère héréditaire du syndrome de MARFAN a été démontré par WEVE en 1931. Il s'agit d' une maladie à hérédité mendélienne, autosomique dominante. Cependant la transmission n'est pas régulière et les manifestations du syndrome peuvent être très variables à l'intérieur d'une même famille. Pour expliquer ce fait, l'on pense que la maladie est liée à un gène dominant, autosomique, à effet pléiotropique, incomplètement pénétrant et d'expressivité variable.

Rappelons à ce sujet la signification des notions de pénétrance, d'expressivité et de pléiotropie :

La pénétrance d'un gène exprime la fréquence de la manifestation phénotypique. Dans le cas du syndrome de MARFAN, la pénétrance du gène est parfois faible, expliquant que les manifestations puissent sauter une génération et, à l'intérieur d'une génération donnée, ne se manifester que chez certains individus, alors qu'un gène de pénétrance forte s'exprimera dans 90% des cas.

L'expressivité traduit le degré de la manifestation phénotypique et conditionne l'intensité de chaque symptôme clinique. L'expressivité du syndrome de MARFAN est très variable et l'on a observé la coexistence de syndromes complets et incomplets dans la même famille. A côté de sujets présentant la forme

typique, on rencontrera d'autres membres de la famille avec par exemple, un syndrome oculaire, cardiaque ou squelettique pur.

La pléiotropie est la qualité d'un gène exerçant des actions multiples sur des tissus et organes différents. Cet effet rend compte de la variété des manifestations observées.

La maladie touche indifféremment toutes les races et les deux sexes sont atteints, mais les lésions cardio-vasculaires se retrouvent avec prédilection chez l'homme, ce dont le travail et les efforts physiques ont été rendus responsables.

Il existe quelques cas de consanguinité dans la littérature, qui posent le problème d'une transmission récessive mais cela a été très discuté.

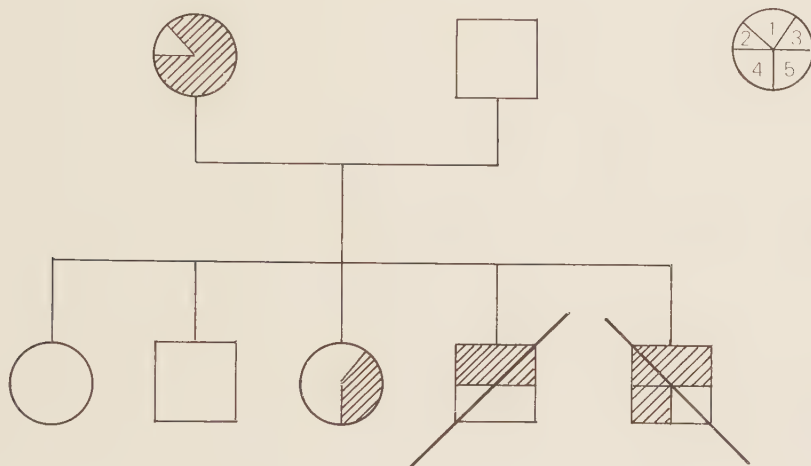
Comme dans toutes les affections héréditaires, des cas sporadiques peuvent survenir, à l'origine desquels se trouve une mutation spontanée.

Un syndrome de MARFAN survient dans une famille de façon brutale, et se transmet ensuite suivant le mode habituel. D'après Mc KUSICK, 15% des cas publiés sont des observations isolées qui seraient liées à une mutation.

A plusieurs reprises, l'on a cru retrouver une anomalie chromosomique dans le syndrome de MARFAN. TIJO a signalé en 1960 l'existence de satellites géants chez deux malades, et KAELLER et LE VAN ont trouvé en 1962, dans quatre cas des chromosomes 21 et 22 plus courts que la normale. Mais ces anomalies n'ont pas été confirmées par la suite par d'autres auteurs. En fait, il s'agit d'erreurs et il n'existe pas d'anomalies chromosomiques dans le syndrome de MARFAN. D'ailleurs, l'existence de satellites géants est actuellement considérée comme une variante du caryotype normal.

Sur le plan génétique, la découverte de tout syndrome de MARFAN impose l'établissement d'un arbre généalogique, à la recherche d'autres cas dans la famille, dans le double but de confirmer le diagnostic et de reconnaître à temps la maladie chez les enfants.

Cet arbre généalogique, tiré d'une étude de MOUTSCHEN et HARRICA illustre la variabilité intrafamiliale des divers signes de l'affection dans une famille.



1. Luxation bilatérale du cristallin
2. Atteinte cardiaque primitive
3. Arachnodactylie
4. Scoliose et thorax en entonnoir
5. Atteinte crânienne (dolichocéphalie)

/ Ectopie testiculaire
 \ Hernie inguinale

Depuis le rapport original de MARFAN en 1896, plus de 500 cas de syndrome de MARFAN ont été publiés dans la littérature. Ce n'est donc pas une affection rare, et encore nombre de cas sont restés méconnus. Le diagnostic de syndrome de MARFAN est facile si la triade caractéristique : signes oculaires, cardio-vasculaires et squelettiques, est présente avec en outre la notion d'antécédents familiaux. Mais il y a de nombreux cas limites qui ne présentent pas tous les caractères classiques de la maladie. Il est alors souvent difficile de faire un diagnostic certain car il n'y a aucun critère absolu, tant clinique qu'anatomopathologique ou biochimique dont on puisse se servir à ce jour devant ces formes incomplètes. Aucun des symptômes n'est à lui seul déterminant, pas plus que l'on ne retrouve tous les stigmates dans tous les cas, cependant l'allongement des extrémités, les lésions oculaires et l'atteinte cardiaque, paraissent cliniquement les plus importantes à considérer. Le facteur hérédité est important mais non indispensable au diagnostic, étant donné la possibilité de mutations. Si l'on réserve le nom de formes complètes à celles qui groupent les quatre critères, l'on s'aperçoit qu'elles sont rares et que dans la majorité des cas, il s'agit de formes incomplètes.

Devant ces formes frustrées, la plupart des auteurs s'accordent pour exiger l'existence d'au moins deux des quatre critères cités plus haut. C'est là que prennent leur valeur les mensurations dont nous avons parlé plus haut si le syndrome morphologique n'est pas très typique.

En pratique, on ne rencontre l'arachnodactylie que dans 80% des cas, l'ectopie du cristallin dans 50 à 90% des cas selon les auteurs, et l'atteinte cardio-vasculaire dans 40 à 60% des cas.

C'est le plus souvent l'atteinte musculo-squelettique qui attire l'attention et MARFAN, dans son rapport original, avait seulement noté ces signes qui peuvent être encore la base du diagnostic.

Cette maladie existe dès la naissance et l'on peut être frappé dès le début de la vie par la longueur et la gracilité des membres, mais les nouveaux-nés atteints peuvent avoir un aspect morphologique normal.

Comme ces lésions sont évolutives, aussi longtemps que la croissance ne sera pas terminée, on ne pourra exclure l'éventuelle manifestation ultérieure d'un ou plusieurs symptômes de la maladie chez un enfant qui naît dans une famille atteinte. Les anomalies sont d'autant plus difficiles à diagnostiquer, qu'elles ne sont pas recherchées de parti pris, quand la maladie n'est pas connue chez les ascendants et les collatéraux. Rares sont ainsi les cas découverts chez le nourrisson et la fréquence des formes frustres ajoute encore aux difficultés de dépistage dès la naissance. Tel nouveau-né jugé indemne, pourra se révéler porteur d'une dolichosténomélie au fur et à mesure que la croissance en rendra les stigmates plus apparents.

Si certains diagnostics sont ainsi faits à la naissance, à l'opposé, un sujet pourra ignorer toute sa vie son affection qui se révélera par exemple par un anévrysme disséquant rapidement mortel. Entre les deux extrêmes, la maladie sera reconnue par l'ophtalmologiste, le pédiatre ou le cardiologue, consultés pour des anomalies isolées.

Mensurations normales

$$\frac{\text{segment supérieur}}{\text{segment inférieur}} \geq 0,93$$

$$\text{Pubis - Sol} = \frac{\text{Taille}}{2} + 10 \text{ cm}$$

$$\frac{\text{Envergure}}{\text{Taille}} \leq 1$$

$$\frac{\text{Longueur main}}{\text{Taille}} \leq 11\%$$

$$\frac{\text{Médius}}{\text{Troisième métatarsien}} < 1,5$$

$$\frac{\text{Longueur pied}}{\text{Taille}} \leq 15\%$$

LES ASSOCIATIONS

L'effet pléiotropique et l'expression variable du gène responsable font que le syndrome de MARFAN présente parfois des aspects inattendus, et l'on connaît la possibilité d'association de la maladie à une autre affection d'allure très différente et dont les liens avec elle sont peu clairs. C'est ainsi que CALMETTE rapporte le cas de syndrome de MARFAN associé à une autre maladie héréditaire : la dysostose mandibulo-faciale, et DEROT signale un cas de dolichosténomélie associé à un diabète sucré, ce qui lui a fait envisager à l'époque (1957) l'hypothèse d'un hyperfonctionnement antehypophysaire à l'origine du syndrome. La littérature permet de passer en revue toute une gamme d'associations à verser dans le dossier du syndrome de MARFAN : maladie de LOBSTEIN, de DUCHENNE, d'ADDISON.

Parmi toutes ces curiosités, plusieurs observations font état de rétractions musculaires et ligamentaires qui peuvent simuler l'arthro-gripose (REEVE, DAYAL, AVENDANO et FENTA, GRENIER). Tous les cas décrits présentent des enfants longilignes, ayant tous les caractères morphologiques du syndrome de MARFAN; mais ce qui est caractéristique chez eux, c'est l'existence de rétractions ligamentaires et de raideurs articulaires généralisées, de degré variable, atteignant membres supérieurs et inférieurs de manière incomplète et asymétrique. Ces raideurs ont tendance à régresser et à disparaître presque totalement au cours de la croissance.

Il ne s'agit donc pas d'une véritable arthrogripose qui, elle reste fixée pour la vie, telle qu'elle était à la naissance, et où l'amélioration des raideurs par la traitement, est exceptionnelle. D'ailleurs, l'ankylose y est pratiquement complète, avec une mobilité limitée entre 5 et 20° alors que chez ces jeunes malades, elle atteint 150 à 170°.

En outre, l'arthrogripose n'a pas de caractère héréditaire aussi nettement affirmé que l'arachnodactylie.

Certains auteurs comme HECHT et BEALS ont décrit sous le nom de "congénital contractural arachnodactyly", l'association : arachnodactylie, contractures, cyphoscoliose et malformation des oreilles qui sont fripées avec un hélix mal ourlé, en précisant que l'on ne rencontrait dans ce syndrome ni atteinte oculaire, ni atteinte cardiaque, que les contractures régresaient avec l'âge et que l'hérédité en était autosomale et dominante.

D'après eux, le cas princeps présenté par MARFAN en 1896, en serait un très bel exemple et l'anomalie du tissu conjonctif présente dans la C.C.A. serait moins généralisée que dans le syndrome de MARFAN.

Effectivement, la petite fille dont MARFAN a rapporté le cas, présentait des contractures articulaires, et l'auteur ne signalait ni atteinte oculaire, ni atteinte cardiaque. Mais en dépouillant la littérature récente, l'on s'aperçoit que ces malades atteints de raideurs articulaires, présentent aussi des lésions oculaires et cardio-vasculaires. De toute façon, l'on sait que les altérations de l'appareil suspenseur du cristallin et de la média des vaisseaux peuvent rester latentes pendant des années.

Quelle est la signification des raideurs articulaires associées au syndrome de MARFAN ? Une telle association ne semble pas relever de la seule coïncidence. Sans doute est-elle liée au même processus physio-pathologique ?

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Etant donné la variabilité de l'expressivité du syndrome de MARFAN, le diagnostic différentiel va être évoqué en des circonstances très diverses, et ce peut être devant des symptômes isolés ou associés de façon disparate que nous serons amenés à le faire.

Tout d'abord, devant un syndrome morphologique isolé, il ne faudra pas poser systématiquement le diagnostic de syndrome de MARFAN. Certaines affections maternelles telles que rubéole, incompatibilité Rhésus, exposition aux rayons X pendant la grossesse, sont susceptibles de déterminer des modifications squelettiques chez le fœtus, rappelant la dolichosténomélie. Mais il n'y a pas dans ces cas-là, de luxation du cristallin, ni de caractère familial. Il peut s'agir également d'un morphotype longiligne de caractère familial, pouvant même s'accompagner d'un certain degré d'arachnodactylie. C'est là que toutes les mesures exposées dans la description clinique prennent leur valeur et il faut exiger des chiffres anormaux pour parler de syndrome de MARFAN en l'absence de toute autre anomalie.

Sur le plan cardiologique, c'est le diagnostic différentiel avec toutes les causes d'anévrysme disséquant et d'insuffisance valvulaire qui se pose, et pour le cardiologue, il est parfois difficile de trancher devant une personne jeune, grande, mince et présentant une insuffisance aortique ou mitrale.

Sur le plan oculaire, nous devons faire le diagnostic différentiel avec les autres causes de luxation du cristallin dont il existe trois types.

Il y a tout d'abord l'ectopie simple du cristallin, de transmission dominante autosomale. Elle est bilatérale, symétrique, avec déplacement en haut et en dehors. Le cristallin est souvent sphérique, de petite taille. Il existe des anomalies zonulaires constantes, dans la zone nasale inférieure et la plupart du temps un colobome du cristallin en regard. Cette description correspond à celle que nous avons faite pour le syndrome de MARFAN. Peut-être les cas rencontrés sont-ils des formes pures de luxation du cristallin, sans les autres anomalies du syndrome

La deuxième catégorie est l'ectopie du cristallin associée à des malformations oculaires mais sans malformations générales. Il existe alors des anomalies pupillaires à type de corectopie, d'aniridie. L'on peut également observer des anomalies de l'angle à type de reliquats du ligament pectiné, ou de fibres coniques très pigmentées, allant de l'iris à la bande ciliaire, réalisant des ponts discontinus au-devant du fond ciliaire. Ces anomalies ont également été décrites au cours du syndrome de MARFAN, et là encore se pose la question de savoir s'il ne s'agit pas d'une forme atypique du syndrome. Seulement l'hérédité en serait autosomale et récessive.

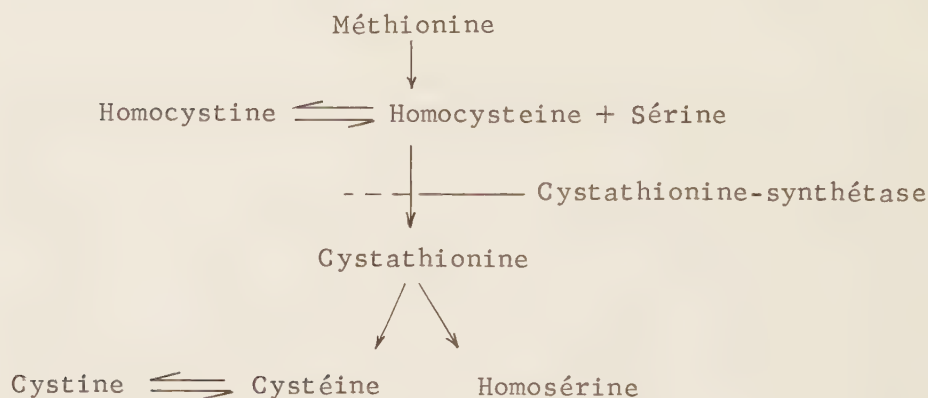
Le troisième grand groupe d'ectopies cristalliniennes est formé par les ectopies associées à d'autres malformations oculaires, mais surtout à des malformations générales.

Ce groupe comprend le syndrome de MARFAN, mais aussi le syndrome de WEILL-MARCHESANI, que certains auteurs ont voulu opposer au syndrome de MARFAN. Il s'agit de sujets de petite taille, brachymorphes, avec un certain degré de retard mental. Alors que dans le syndrome de MARFAN, la symptomatologie oculaire est dominée par l'ectopie du cristallin, elle est essentiellement représentée dans le syndrome de WEILL-MARCHESANI par une microsphérophakie qui a pour particularité d'être évolutive : le cristallin primitivement en place ne se subluxue que secondairement. En outre, il n'y a pas d'autres malformations oculaires, contrairement au syndrome de MARFAN où colobome du cristallin et malformations iriennes sont fréquentes.

Nous évoquerons aussi le syndrome d'EHLERS-DANLOS qui associe subluxation du cristallin, hyperlaxité ligamentaire, hyperélasticité cutanée et pseudo-tumeurs molluscoïdes. En principe le tableau clinique est très différent de celui du syndrome de MARFAN.

En fait, le seul grand diagnostic différentiel du syndrome de MARFAN est l'Homocystinurie. C'est une erreur congénitale du métabolisme produite par une altération du métabolisme intermédiaire des acides aminés sulfurés, qui a été mise en évidence en 1962, en Irlande du Nord, par CARSON et NEIL, chez deux frères porteurs d'une subluxation du cristallin.

L'affection est déterminée par l'absence d'un enzyme, la cystathionine-synthétase, qui empêche la dégradation de la méthionine jusqu'à la cystine et l'arrête à l'homocystine. Cet acide aminé s'accumule dans l'organisme et est éliminé dans les urines, où l'on peut le mettre en évidence.



De transmission autosomique récessive, cette maladie est caractérisée cliniquement par une luxation cristalliniennne bilatérale, et des anomalies squelettiques rappelant celles observées dans le syndrome de MARFAN.

Ce sont des sujets de grande taille, avec un certain degré d'arachnodactylie et d'hyperlaxité ligamentaire. Ils peuvent présenter diverses anomalies telles que palais ogival, scoliose, pectus carinatum ou excavatum, pieds creux. L'existence fréquente de genu valgum et de coxa vara entraîne une démarche raide et dandinante "à la Charlot". Cependant si les deux maladies se ressemblent cliniquement, arachnodactylie et scoliose sont plus fréquentes et plus prononcées dans le syndrome de MARFAN, tandis que l'élargissement des épiphyses et des métaphyses des os longs, qui entraîne un aspect globuleux des articulations,

est un trait distinctif de l'homocystinurie. En outre, les homocystinuriques présentent fréquemment une ostéoporose à un âge très jeune, ce qui ne se voit jamais dans le syndrome de MARFAN, et une apparence albinoïde. Leurs cheveux sont blonds, fins et soyeux, leurs iris sont clairs. Il existe une rougeur des pommettes ou "malar flush" associée à des téléangiectasies, et un livedo cutané sur la face d'extension des articulations. Fait distinctif du syndrome de MARFAN, le retard mental est constant, de degré modéré.

L'association d'une luxation du cristallin à ces anomalies squelettiques donne aux Homocystinuriques une étrange ressemblance avec les sujets atteints de syndrome de MARFAN.

La subluxation du cristallin apparaît souvent dès la deuxième année de la vie mais on la rencontre de manière pratiquement constante à l'âge de 5 ans. Elle est bilatérale mais non symétrique et se fait vers le bas et en dehors. Il peut y avoir une microsphérophakie associée. Au fur et à mesure que le cristallin se déplace dans l'aire pupillaire, apparaît un astigmatisme myopique voire une diplopie monoculaire. Cette subluxation peut évoluer rapidement vers une luxation totale dans la chambre antérieure avec hypertonie et troubles cornéens ou en luxation dans le vitré, ce qui est une éventualité plus rare.

L'étude microscopique qui a été effectuée par CROSS et JENSEN, HENKIND et ASHTON, montre des fibres zonulaires rares, granuleuses, ayant perdu leur aspect fibrillaire normal, rétractées à la surface du corps ciliaire où elles forment un feutrage qui se fond avec la membrane basale très épaissie de l'épithélium ciliaire non pigmenté, qui est lui-même atrophique. Ces modifications s'étendent presque jusqu'à la pars-plana et il semble qu'elles soient spécifiques de l'Homocystinurie. En outre, les anomalies de l'angle camérulaire n'ont jamais été décrites dans l'homocystinurie.

D'après des études récentes, les fibres zonulaires seraient constituées de kératine, molécule complexe, riche en cystine. Il est possible que la diminution d'activité de la cystathionine synthétase entraînant une diminution de la production de cystine explique la dégénérescence des fibres zonulaires et la luxation progressive du cristallin. Un autre mécanisme peut être l'accu-

mulation d'homocystine et de méthionine, avant le bloc métabolique.

La chirurgie oculaire chez les homocystinuriques est difficile, d'une part car les complications oculaires per et post opératoires sont fréquentes, à type d'issue de vitré, d'hémorragie intravitréenne, de décollement de rétine, d'autre part en raison du risque thrombo-embolique.

Alors que le syndrome de MARFAN se caractérise par la survenue d'anévrismes et d'accidents de dissection aortique, les homocystinuriques sont exposés aux thromboses vasculaires qui peuvent survenir à tout âge et en particulier à l'occasion d'une intervention sous anesthésie générale ou même locale. L'étude hématologique a montré une adhésivité anormale des plaquettes et l'histologie met en évidence des altérations des parois de type endartéritique.

Depuis la description de l'homocystinurie en 1962, des auteurs de plus en plus nombreux ont démontré que de multiples cas de syndrome de MARFAN devaient être considérés comme atteints de cette maladie.

C'est ainsi qu'en 1965, SCHIMKE a trouvé 38 cas d'Homocystinurie dans 20 familles atteintes d'ectopie cristallinienne. Ils étaient considérés jusqu'alors comme atteints de syndrome de MARFAN.

En 1966, THOMAS décrit 4 cas d'Homocystinurie dont deux chez lesquels l'aspect morphologique évoquait un syndrome de MARFAN.

La transmission de cette maladie est autosomale, récessive et plusieurs cas de consanguinité dans la littérature, sont des arguments en faveur de cette récessivité.

Certains examens biologiques sont le reflet de l'accumulation de substances situées en amont du blocage enzymatique : méthionine et homocystine, et permettent de confirmer le diagnostic.

Les épreuves d'orientation mettent en évidence la présence d'un acide aminé souffré dans les urines, sans distinguer l'homocystine de la cystine. Ce sont la réaction de BRANDT au cyanure et au nitroprussiate de sodium et la chromatographie bi-dimensionnelle des acides aminés urinaires.

Ensuite l'on peut distinguer l'homocystine de la cystine en effectuant une électrophorèse à haut voltage des urines, après peroxydation; mais les réactions fondamentales qui permettent un dosage quantitatif de l'homocystine et de la méthionine dans les urines et le plasma sont :

- la chromatographie sur colonne échangeuse d'ions, associée à l'auto-analyseur d'acides aminés,
- la chromatographie en phase gazeuse.

Chez le sujet sain, l'homocystine n'est décelable ni dans les urines ni dans le plasma, et la méthionine y est présente à des taux faibles.

Chez le sujet atteint :

- l'homocystinurie est variable
- l'homocystine sérique est décelable (2 à 3 mg/100 ml)
- la méthionine sérique est élevée (6mg/100ml)
- la méthionine urinaire est variable
- l'excrétion urinaire de sulfates, de cystathionine et de cystine est diminuée.

Pour prévenir les effets de la maladie, on a proposé un régime pauvre en méthionine et riche en cystine qui pourrait théoriquement prévenir les principales manifestations mais il est difficile à appliquer. C'est ainsi que le lait de femme qui contient moins de méthionine et plus de cystine que le lait de vache, convient mieux à l'enfant homocystinurique.

La vitamine B6, coenzyme de la cystathionine-synthétase réduit parfois l'homocystinurie et augmente la pigmentation, mais les résultats sont inconstants.

Le traitement par l'acide follique a été proposé dans le but de faire diminuer le taux urinaire d'homocystine et d'augmenter la méthioninurie, de même que l'administration intraveineuse de glutamate d'arginine dans le but d'augmenter la clearance rénale de l'homocystine par un phénomène de compétition. On a également associé à ces traitements des donneurs de radicaux méthyle (citrates de choline) susceptibles de favoriser la transformation d'homocystine en méthionine.

Ces essais thérapeutiques ont un intérêt, non seulement dans la prophylaxie des nouveaux-nés atteints, mais aussi dans la prévention des accidents thrombo-emboliques de l'homocystinurique avéré, car le taux d'adhésivité des plaquettes semble en rapport direct avec la présence d'homocystine.

Cependant il est encore trop tôt pour évaluer les effets à long terme de ces traitements sur le retard mental, les accidents thrombo-emboliques et la luxation du cristallin.

Au cours de cette maladie, le risque thrombo-embolique en cas d'intervention chirurgicale, et les complications per et post opératoires sont si sérieux que tous les cas suspects d'ectopies du cristallin, devraient avoir une réaction de BRANDT et si possible, une chromatographie sur colonne ou une électrophorèse à haut voltage.

	SYNDROME DE MARFAN	HOMOCYSTINURIE
HEREDITE	Dominante - Autosomique	Récessive
ASPECT GENERAL	- Grande taille - Arachnodactylie - Dolichosténomélie - Hypoplasie musculaire - Hyperlaxité ligamentaire	- L'aspect morphologique peut-être voisin de celui du syndrome de Marfan - Articulations globuleuses - Démarche en canard - Aspect albinofide
LESIONS OCULAIRES	- Ectopie du cristallin en haut et en dehors - Microsphérophakie - Anomalies de l'angle camérulaire - Cataracte - Dégénérescence chorio-rétinienne - Kératocônes - Colobomes - Mégalocornée - Sclérotiques bleues - Myosis et aréflexie pupillaire	- Ectopie du cristallin en bas et en dehors - Microsphérophakie - Pas d'anomalies de l'angle camérulaire - Cataracte zonulaire
COMPLICATIONS cardio-vasculair.	- Anévrysmes fusiformes - Médianécrose	- Embolies pulmonaires - Thrombo-phlébites
DEVELOPPEMENT psycho-moteur	Pas de débilité mentale	Débilité mentale
BIOCHIMIE	Hydroxyprolinurie augmentée	Homocystinurie

ETUDE BIOCHIMIQUE

Le principe d'une maladie dégénérative du tissu conjonctif, d'origine génétique étant admis, on a cherché à en définir les effets biologiques périphériques.

Rappelons brièvement la structure du tissu conjonctif qui est formé de fibres collagène, élastiques et réticulées, baignant dans une substance fondamentale. Cette dernière est composée d'un gel de mucopolysaccharides dans lequel se trouvent fibres, fibrilles et cellules. Les investigations se sont orientées vers l'étude biochimique de ces composants.

A l'heure actuelle, on distingue, parmi les mucopolysaccharides (ou glycosaminoglycanes) présents dans la trame conjonctive, deux grands groupes : les mucopolysaccharides acides et les mucopolysaccharides neutres.

Les mucopolysaccharides neutres encore appelés glycoprotéines, sont des molécules complexes qui se composent d'une partie glucidique liée par des liaisons covalentes à une partie protéique. Le sucre peut être soit un hexose (mannose, galactose, glucose), soit de l'acide sialique, soit du fucose. Parmi les glycoprotéines se trouvent les orosomucoïdes, l'haptoglobine et le keratosaminoglycane. Il est impossible de séparer les deux parties de la molécule sans lui faire perdre son caractère macromoléculaire. Selon C.M.DELACAMPAGNE (thèse 1967), le bilan biologique glycoprotéique n'est pas modifié dans le syndrome de MARFAN.

Rien de comparable avec les mucopolysaccharides acides qui sont des polymères de l'association " hexose aminé - acide uronique ". Certains mucopolysaccharides acides sont sulfatés, tel les acides chondroïtine-sulfuriques A, B et C, et les kératosulfates; d'autre ne le sont pas tel l'acide hyaluronique et l'héparine. Les mucopolysaccharides acides sont toujours plus ou moins liés dans la trame conjonctive à des protéines : ils forment avec elles les mucoprotéines. Mais il est facile de rompre ces liaisons ioniques, électrovalentielles labiles, et le mucopolysaccharide isolé garde son caractère macromoléculaire.

Seules les hexosamines constituent l'élément commun avec les glycoprotéines. L'excrétion urinaire des mucopolysaccharides

est un mélange de chondroïtine-sulfates, de kératosulfates et d'héparitine-sulfates.

Les perturbations biologiques observées dans le syndrome de MARFAN sont actuellement controversées.

- 1°)- L'augmentation de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides acides et surtout des chondroïtine-sulfates A et C, a été observée dans l'arachnodactylie par BOLANDE et TUCKER. L'électrophorèse a montré la présence dans les urines de chondroïtine-sulfates ainsi que d'acide hyaluronique.
- 2°)- La baisse des mucoprotéines sériques, rapportée par BACCHUS, a été recherchée en vain par LEEMING et Mc KUSICK. Ce taux ne diffère pas de façon significative du groupe normal. Il tend même à être plus élevé chez les sujets atteints de syndrome de MARFAN, contrairement à la valeur plus basse trouvée antérieurement.
- 3°)- BOLANDE a noté qu'une accumulation excessive de chondroïtine-sulfates précède dans la paroi vasculaire la fragmentation des fibres élastiques. Cette surcharge intersticielle serait pour lui le trouble fondamental. Les lésions s'expliqueraient par le dépôt des mucopolysaccharides et par les anomalies du collagène induites par ce trouble métabolique, ce dont l'élimination accrue d'hydroxyproline serait le témoin. La maladie de MARFAN serait donc une maladie de surcharge secondaire à une imprégnation de tous les tissus en mucopolysaccharides.
- 4°)- L'augmentation de l'hydroxyproline urinaire, inconstamment retrouvée, (SJOERDSMA, JONES et IIVANAINEN) est sujette à controverses.

Dans la molécule de collagène, l'hydroxyproline apparaît probablement à la suite de l'hydroxylation in situ de la proline. La dégradation du collagène libère les peptides contenant l'hydroxyproline, qui passent dans le sang puis dans les urines. Puisque la distribution de cet acide aminé est très étroitement limitée aux tissus contenant du collagène, une excrétion accrue est supposée refléter une destruction exagérée du collagène. Ces auteurs ont souligné le fait que les structures atteintes, à savoir sclérotique, squelette fibreux de l'aorte, ligaments, tendons, capsules

synoviales et os, sont précisément des tissus à teneur élevée en collagène.

Précisons que l'homme normal présente une hydroxyprolinurie physiologique pouvant aller jusqu'à 30 mg par 24 heures et que cette valeur est augmentée en période de croissance.

5°)- MATALON et DORFFMAN ont observé des dépôts d'acide hyaluronique dans les fibroblastes de patients atteints du syndrome de MARFAN. Comme l'on sait peu de choses des facteurs qui contrôlent la synthèse de ce composé, il est difficile de savoir si une augmentation de synthèse de l'acide hyaluronique représente le défaut primaire du syndrome de MARFAN. Il est possible que la présence d'une quantité excessive d'acide hyaluronique dans la substance fondamentale puisse interférer avec la formation du collagène et des fibres élastiques et entraîner un changement des propriétés mécaniques des tissus. Ces auteurs ont proposé le dosage de l'acide hyaluronique dans les urines comme moyen de diagnostic, mais les résultats sont discordants.

6°)- Des anomalies sanguines ont été également rapportées au cours du syndrome de MARFAN. INFORTUNA et GEMELLI ont constaté l'existence d'une érythroblastose et d'une granuloblastose dans la moelle et le sang périphérique. ESTES a observé la présence de plaquettes de grande taille ainsi que le passage de certaines formes jeunes immatures : myélocytes et métamyélocytes. D'après lui, il existerait également une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines granulocytaires.

Enfin lors d'études épidémiologiques, l'on a remarqué la fréquence des leucoses aiguës chez ces sujets (L. DEGOS).

7°)- Les anomalies électrophorétiques du syndrome de MARFAN sont encore peu connues. HEILMANN et SUCHKE qui ont pratiqué des électrophorèses du sérum de ces sujets, ont constaté une augmentation des alpha-2-lipoprotéines (dans 15% des cas), et des immunoglobulines (IgM, IgG, IgA).

8°)- BEAR a découvert chez un malade des taux bas de cholestérol, de phospholipides et de lipides totaux. L'hypoplasie du tissu cellulo-grasieux au cours du syndrome de MARFAN demeure inexpliquée, bien qu'il soit d'origine mésenchymateuse. Il

est difficile de relier cette nouvelle constatation avec un défaut du tissu élastique ou collagène. On ne sait pas à l'heure actuelle si cette anomalie est accidentelle ou bien en relation avec les autres anomalies observées au cours du syndrome de MARFAN.

L'examen du tissu cutané de patients atteints de syndrome de MARFAN, met en évidence des anomalies des fibres élastiques et collagène et permet d'envisager le syndrome comme le résultat d'un trouble de leur synthèse. Après un rappel de la structure normale de ces fibres, nous allons étudier les anomalies observées dans le syndrome.

1°)- Les fibres collagène

De nature protéique, les fibres collagène sont les plus répandues dans l'organisme (1/3 des protéines totales). On les rencontre dans presque toutes les variétés de tissu conjonctif, en particulier dans le cartilage et dans l'os où elles sont sous forme de fines fibrilles. C'est une scléroprotéine fibreuse, qui est attaquée par la collagénase, enzyme chimiquement d'origine humaine et qui est constituée de glyco-colle (1/3) de protéine (1/3) et d'hydroxyproline (1/3). Cette richesse en hydroxyproline est spécifique du collagène.

La molécule élémentaire de collagène ou tropocollagène a la forme d'un bâtonnet de 2800 Å de long, de 14 Å de diamètre et de poids moléculaire 300.000. Elle est constituée de 3 chaînes polypeptidiques enroulées en hélice. Chacune des 3 chaînes forme sa propre spirale et elles constituent ensemble une triple hélice autour d'un axe commun. Des liaisons hydrogènes perpendiculaires à l'axe de la molécule assurent la cohésion entre les chaînes. D'après RICH et CRICK, il n'y aurait qu'une liaison hydrogène par tripeptide, tandis qu'il y en aurait 2 d'après RAMACHANDRAN.

Ces molécules de base sont élaborées à l'intérieur des fibroblastes et sont ensuite libérées dans l'espace extra-cellulaire où elles s'agrègent linéairement pour former des fibrilles et des fibres orientées.

Sous la forme de tropocollagène, ces molécules sont solubles dans les acides et les bases, puis avec l'apparition des liaisons covalentes et la formation des fibrilles et des fibres, elles deviennent insolubles. Sous cette forme le collagène mature est prêt à remplir son rôle de tissu de soutien.

2°)- Les fibres élastiques, colorées électivement par l'orcéine sont des fibres jaunâtres, qui se bifurquent et s'anastomosent en réseau à larges mailles, ou même en véritables lames continues et fenêtrées, comme les lames aortiques, alors que les fibres de collagène gardent leur autonomie. La protéine qui les constitue est l'élastine, protéine résistante attaquée spécifiquement par l'élastase. Elle contient du glycoside, mais pas d'hydroxyproline qui est spécifique du collagène.

Au microscope électronique, on observe une structure fibrillaire, comme pour le collagène, mais pas de striation transversale périodique. Il existe des fibrilles élémentaires de 25 millimicron de diamètre qui s'agglomèrent en fibres de 1 micron de diamètre. On suppose que ces fibrilles s'assemblent par quatre pour former la fibre élastique telle qu'elle est vue au microscope optique, ces formations élémentaires étant noyées dans la substance fondamentale.

Des fibres élastiques altérées peuvent perdre leurs propriétés tinctoriales et le collagène dénaturé peut emprunter à l'élastine ses caractères tinctoriaux et sa sensibilité à l'élastase, ce qui rend alors bien difficile l'identification des différentes structures. C'est pourquoi, devant un enrichissement en matériel orcéinophile, on ne peut trancher le plus souvent entre néoformation d'élastine et dégénérescence élastoïde du collagène.

Chez le sujet normal, le tissu cellulaire sous-cutané est constitué de faisceaux collagène épais, denses, serrés, séparés par très peu de substance fondamentale. Ils sont formés de fibrilles à striations caractéristiques tous les 640 Å. Au sein de ce collagène, s'observent quelques fibres élastiques formées de fibrilles sans striations ni périodicité. Les éléments cellulaires sont rares et peu sécrétants. Ces fibroblastes, peu nombreux, sont caractéristiques, avec un cytoplasme riche en réticulum endoplasmique granuleux et des vacuoles contenant les produits de sécrétion. A leur contact s'observent toujours quelques microfibrilles, qui entrent dans la constitution des fibres élastiques et collagène. Le réticulum endoplasmique est fait de citernes dilatées, remplies d'un matériel de densité électronique modérée. Les études de la synthèse du collagène suggèrent que celui-ci est synthétisé dans les citernes dilatées du réticulum endoplasmique.

Dans le syndrome de MARFAN (d'après les observations de LE COULANT BROUSTET) une substance fondamentale abondante dissocie les trousseaux de collagène et les fibres élastiques. Les faisceaux de collagène sont grêles, graciles, fragmentés, orientés dans tous les sens, donnant au tissu étudié un aspect ébouriffé. Les fibres sont écartées, séparées les unes des autres par une substance fondamentale très abondante, qui tend à isoler chaque fibre et explique l'observation de formations fasciculées de plus en plus grêles, jusqu'à l'obtention de fibres isolées. A cette dissection, s'associe une désorientation responsable de l'aspect anarchique et effiloché du tissu collagène. Séparation, désorientation, fragmentation sont les conséquences d'une altération de la structure des fibres collagène qui perdent striation et périodicité caractéristiques. Les faisceaux subsistants peuvent s'homogénéiser et perdre leur aspect typique.

Les fibres élastiques sont également atteintes. Elles disparaissent de la zone superficielle du derme où elles existent habituellement. Leur matrice est aréolaire, "mitée", formée de parties osmiophiles alternant avec des flots clairs. Certains éléments deviennent évanescents et se fondent progressivement dans la substance fondamentale.

Au niveau de la peau, l'atteinte des fibres élastiques ne paraît donc pas être la lésion primordiale et une théorie basée sur la seule modification des fibres élastiques ne peut expliquer les faits ultra-microscopiques.

Par ailleurs, il existe de nombreuses images de transformation d'amas de fibres de collagène en une structure fibrillaire pouvant être identifiée comme de la pseudo-élastine. Celle-ci est vraisemblablement orcéinophile. On ne retrouve plus cet aspect après action de l'élastase et de la collagénase, ce qui prouve la nature intermédiaire de cette substance.

Les fibroblastes sont peu nombreux et, ainsi que l'a étudié GAUTIER en 1973, présentent des citernes volumineuses développées aux dépens du réticulum endoplasmique. La matrice cellulaire est densifiée, très osmiophile. Il n'existe pas d'amas ribosomiaux. Par contre, l'on observe de nombreuses vacuoles

d'origine lyzozomiale. Les mitochondries sont peu nombreuses avec des crêtes souvent effacées et un aspect ballonisé. Le noyau apparaît normal. Ces fibroblastes ne présentent aucun signe de sécrétion, aucune formation microfibrillaire au contact de leur membrane cytoplasmique.

Les travaux récents de ROUSSEAU qui a mis en culture des fibroblastes provenant de malades atteints de syndrome de MARFAN, ont montré des anomalies importantes et caractéristiques :

- la vitesse de croissance des cultures est excessive,
- il existe des caractères histochimiques particuliers :
 - = métachromasie importante au bleu de toluidine et coloration PAS positive traduisant une accumulation intra-cellulaire de mucopolysaccharides.
 - = incorporation de sulfates marqués dans 10% des cellules, ce qui est en faveur d'une accumulation de sulfomucopolysaccharides.
 - = présence d'inclusions colorées par l'"Oil Red O" ce qui traduit une accumulation lipidique.

Cette accumulation lipidique mise en évidence au microscope optique est retrouvée à l'examen ultra-structural des fibroblastes.

Au total, les modifications du tissu conjonctif dermique dans le syndrome de MARFAN sont marquées par la désorganisation, la fragmentation, l'homogénéisation des trousseaux de collagène, l'altération des fibres élastiques, l'abondance de la substance fondamentale et les lésions des fibroblastes.

Divers expérimentateurs comme PONSETTI et SHEPARD, ont reproduit chez le jeune rat, la plupart des manifestations du syndrome de MARFAN en les nourrissant avec des graines de *Lathyrus Odoratus*. On réalise ainsi une maladie expérimentale qui associe des modifications des extrémités avec incurvation diaphysaire, cyphoscoliose et anévrysme disséquant.

Le corps chimique responsable est le bêta-amino-proprio-nitrile, qui empêcherait l'agrégation des fibres de collagène ou agirait en troublant le métabolisme des mucopolysaccharides, diminuant la synthèse de l'hexosamine.

En l'injectant à une lapine gestante, GRAETHER et BURIAN, ont créé chez le fœtus des anomalies des tissus uvéaux antérieurs, qui rappellent celles observées au niveau de l'angle irido-cornéen chez l'homme.

Bien que le lathyrisme induit chez le rat, reproduise quelques unes des lésions du syndrome de MARFAN, il n'y a pas de relation apparente entre cette maladie expérimentale du tissu conjonctif chez le rat et l'arachnodactylie chez l'homme où l'intoxication par ces graines donne un tableau neurologique aigu bien différent, attribué à l'action de l'acide cyanhydrique.

L'aberration du lathyrisme se produirait après que le collagène ait quitté les sites de synthèse, lorsque les molécules élémentaires d'abord dispersées s'agrègent rapidement en fibrilles.

Les deux processus de maturation : formation de linkages intramoléculaires entre les chaînes polypeptidiques et diminution progressive de la solubilité des fibrilles semblent perturbés dans le lathyrisme ainsi que le démontrent les travaux de TANZER.

ETIOPATHOGENIE

La pathogénie du syndrome de MARFAN est loin d'être éclaircie. Les lésions histologiques de la média ont fait penser que l'anomalie primordiale de la maladie porterait sur les fibres élastiques. C'est la théorie de Mc KUSICK pour lequel la dysembryoplasie est due à un gène qui se manifesterait par l'altération des fibres élastiques en tous les points où elles existent. Il a repris à propos du syndrome de MARFAN, le terme d'abiotrophie, créé en 1902 par GOWERS, pour définir l'état d'un tissu dont la capacité fonctionnelle est limitée dans le temps, par suite d'une erreur de métabolisme. Cet état expliquerait l'apparition parfois retardée de certaines manifestations pathologiques et leur caractère évolutif.

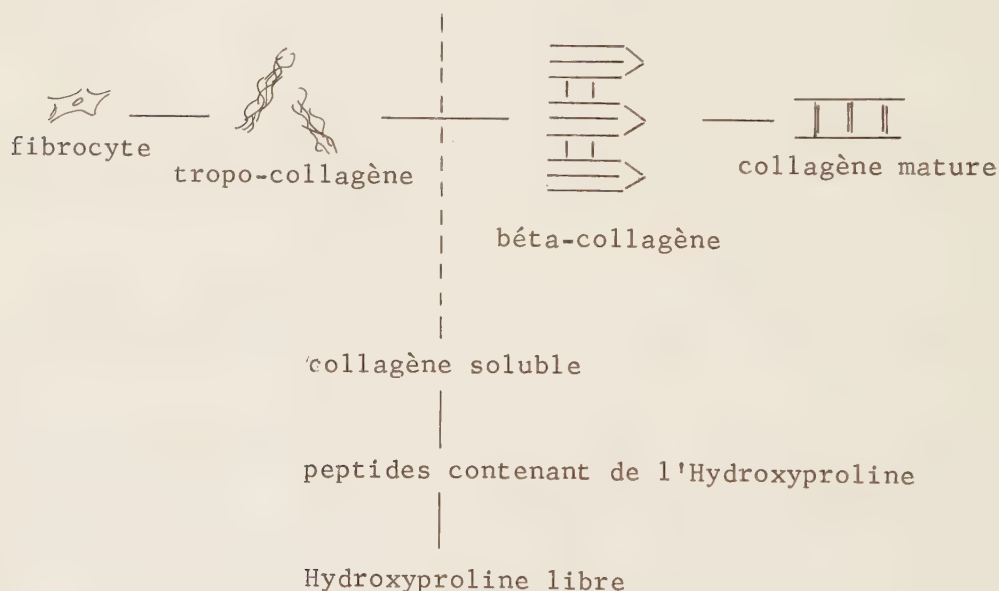
La théorie d'une anomalie primitive du tissu collagène serait plus séduisante, surtout avec l'augmentation de l'hydroxyprolinurie interprétée comme témoin de l'altération du tissu collagène.

Certains auteurs ont suggéré que la dystrophie mésenchymateuse serait en relation avec une perturbation de la fibrillogénèse, due à une atteinte du fibroblaste. On sait en effet que la fibrillogénèse est surtout extra-cellulaire mais la formation des premiers linkages est intra-cellulaire. Le fibroblaste forme une molécule de tropocollagène soluble, constituée de trois chaînes polypeptidiques, enroulées selon une double hélice. Ensuite ces unités de tropocollagène s'agrègent ensemble pour former le bêta-collagène et à partir de là, le collagène insoluble.

MACEK a constaté dans les cultures de tissu de sujets atteints de syndrome de MARFAN, une augmentation du rapport :
collagène soluble et un pourcentage élevé d'hydroxyproline
collagène insoluble
libre dans les fibroblastes.

L'augmentation du collagène soluble est en accord avec la présomption que la maturation des fibres jeunes est inhibée. Sur le schéma, la ligne verticale indique l'endroit supposé du blocage de la fibrillogénèse, qui est la conséquence d'une perturbation du système enzymatique, contrôlant cette fibrillogénèse, non connu à ce jour. La conséquence du blocage est une augmenta-

tion des formes labiles, jeunes de collagène soluble, qui se catabolisent en peptides et finalement en hydroxyproline, excrétée dans les urines en quantité augmentée.



Enfin les lésions fibroblastiques observées dans les études ultra-structurales récentes, peuvent être interprétées comme une atteinte primitive ou secondaire du fibroblaste. Dans ce dernier cas, les modifications enzymatiques responsables des anomalies des fibres collagène et élastiques, entraîneraient une augmentation de la substance fondamentale et cette viciation extra-cellulaire aurait un retentissement sur les fibroblastes, avec notamment les lésions cytologiques observées.

Dans le cas contraire, le fibroblaste serait à la base des lésions observées; le défaut enzymatique entraînerait une sécrétion fibroblastique anormale.

A PROPOS DE DEUX CAS CELEBRES DE SYNDROME DE MARFAN

Nous terminerons ce travail par la description de deux hommes célèbres chez lesquels l'existence d'un syndrome de MARFAN a été évoquée : Abraham LINCOLN et Nicolo PAGANINI.

La morphologie de Lincoln et notamment son caractère longiligne, avait frappé ses contemporains comme ses biographes et il semble bien que l'on puisse évoquer à son propos le diagnostic de syndrome de MARFAN sur deux arguments : les caractères morphologiques de l'illustre président et son arbre généalogique. SCHWARTZ, un médecin américain qui a eu l'occasion d'examiner des descendants de Lincoln atteints de syndrome de MARFAN, a essayé de faire un diagnostic rétrospectif basé sur les photos du président. Lincoln présentait, en effet, des anomalies squelettiques évocatrices avec une grande taille, un aspect élancé (il mesurait 1m,93 et pesait 72kg), une face allongée et triste et une arachnodactylie. Cependant il ne présentait pas de signes oculaires en dehors d'un strabisme divergent et l'existence de la principale manifestation cardio-vasculaire de la maladie, l'insuffisance aortique, n'est postulée que sur un indice minime, à savoir qu'une photo de Lincoln, assis les jambes croisées, montrait que le pied sortait de l'image, ce qui fut attribué au mouvement résultant du pouls bondissant de l'insuffisance aortique (COUVREUR).

Il y a aussi de fortes probabilités que Nicolo Paganini, le virtuose du 18ème siècle, ait été affligé d'un syndrome de MARFAN. Il était de grande taille avec un thorax étroit et déformé. L'un de ses médecins, le Docteur Sirondi, a écrit : " ses longs bras semblaient encore plus longs, quand il arrivait, tenant d'une main la baguette et de l'autre le violon, trainant presque par terre ". A propos de la malformation thoracique l'on relève cette phrase de Sirondi qui suggère un pectus carinatum : " Il pouvait tenir le violon sur sa poitrine, sans le support de sa main gauche, ce qui lui laissait une liberté parfaite de technique ".

Enfin, il jouissait d'une très grande hyperlaxité ligamentaire qui lui permettait une dextérité manuelle extraordinaire lorsqu'il jouait et suscitait l'admiration des foules. Cette hyper-

laxité ligamentaire a été relevé par un autre médecin, le Docteur Martechini de Vienne. Au sujet des troubles oculaires, nous savons uniquement qu'il portait des verres teintés en bleu pour protéger ses yeux des lumières de l'orchestre. Nous ne pouvons pas faire un diagnostic rétrospectif certain de syndrome de MARFAN, mais la mobilité articulaire anormale et la grande taille de Paganini sont des faits bien établis.

Ces cas permettent de souligner que l'existence du syndrome n'est pas incompatible avec un haut degré de compétence intellectuelle et de dextérité physique.

C O N C L U S I O N S

Le syndrome de Marfan est une dystrophie mésenchymateuse, dont les manifestations vont s'observer au niveau du tissu conjonctif, touchant surtout l'oeil, l'aorte et le système squelettique.

C'est une maladie héréditaire, due à un gène dominant, de pénétrance et d'expressivité variable, d'expression pléiotropique. Des mutations spontanées sont possibles et représentent environ 15% des cas.

La médianécrose aortique et les anévrysmes de l'aorte ascendante représentent les principales lésions cardio-vasculaires et conditionnent le pronostic vital. Elles peuvent s'extérioriser à n'importe quel moment de la vie et parfois révéler la maladie.

Sur le plan ophtalmologique, elle se traduit essentiellement par une ectopie cristallinienne avec microsphérophakie, qui est en rapport avec des anomalies de la structure zonulaire qui ne sont pas éclaircies à l'heure actuelle.

Cette ectopie cristallinienne peut évoluer vers une subluxation ou une luxation complète du cristallin, en avant ou en arrière, complication gravissime qui peut entraîner la perte de l'oeil.

Le traitement préventif consiste en la discision précoce des deux cristallins, avant l'âge de 10 ans de préférence, ce qui permet de donner des verres d'aphaques à ces enfants et prévient les risques de luxation ultérieure.

Cependant cette chirurgie n'est pas sans danger et peut se compliquer de décollement de rétine, lié aux lésions de dégénérescence chorio-rétinienne fréquentes de ces sujets et d'uvéites phako-anaphylactiques, du fait de la libération des masses cristalliniennes. Aussi vaut-il mieux la réserver aux cristallins très mobiles, associés à une acuité visuelle très diminuée.

Sur le plan biochimique, diverses anomalies ont été observées en particulier l'existence d'une hydroxyprolinurie qui n'est pas toujours retrouvée et l'on ne sait à l'heure actuelle si le défaut primitif se situe au niveau du fibroblaste ou de la substance fondamentale.

Le diagnostic différentiel du syndrome de MARFAN est l'Homocystinurie dont l'aspect morphologique des sujets est voisin, mais il existe un discret retard mental et un aspect albinoïde évocateurs. Par ailleurs, le risque de phlébo-thrombose, lors d'une intervention, est majeur dans cette maladie. Le diagnostic est suspecté par la positivité de la réaction de BRANDT et confirmé par la présence d'une tache correspondant à l'homocystine, lors de la chromatographie urinaire sur colonne ou en phase gazeuse.

Parmi les 15 cas d'ectopies cristalliniennes que nous avons pu observer dans le service de Monsieur le Professeur SARAUX à l'hôpital St-Antoine, 12 d'entre eux sont atteints d'un authentique syndrome de MARFAN et présentent tous une atteinte oculaire et une atteinte morphologique qui est parfois discrète. Deux familles illustrent de façon remarquable la transmission dominante du syndrome de MARFAN, montrant l'atteinte sur 3 générations successives.

L'examen anatomo-pathologique d'un fragment d'iris prélevé chez l'un des malades lors d'une iridectomie a montré une désorganisation et une augmentation des faisceaux collagène qui ont tendance à s'homogénéiser et ont perdu leur structure fibrillaire. Cet aspect est analogue à celui observé par certains auteurs (BROUSTET, LE COULANT, BOUISSOU) au niveau de la peau.

La troisième famille présente uniquement une luxation bilatérale du cristallin et nous pose le problème de savoir si nous pouvons considérer ces ectopies cristalliniennes isolées comme des formes pures de syndrome de MARFAN, étant donné que la transmission génétique est la même et qu'il survient des atteintes oculaires isolées dans des familles d'authentiques syndromes de MARFAN.

BIBLIOGRAPHIE

1. AISEMBERG L.C., ULIVETO de ORTIZ A.
Syndrome de Marfan
Arch. Oftal. B.Aires. 43,1-2, 24-25, 1968
2. ALLEN R.A., STRAASMA B.R., O'HALL M.
Ocular Manifestations of Marfan's syndrome.
Trans. Amer. Acad. of ophtalmo. and otolaryng.
71, 18, 1967.
3. ARON J.J., AUVERT B. et coll.
Symposium sur les luxations du cristallin chez l'enfant.
Arch. Ophtal. Paris 29,10, 717-744, 1969.
4. AUDIER M.
Cardiomyopathie obstructive et syndrome de Marfan :
tentative chirurgicale de survie en présence d'autres
malformations associées.
Arch. Franç. Péd., 27,8,880, 1970.
5. AVEDIKIAN H.
Arachnodactylie et rétinopathie pigmentaire
Klin. Mbl. Augenheilk., 158,5, 704-707, 1971.
6. AZRIA M.
Le pneumothorax dans la maladie de Marfan.
Thèse Paris 1969.
7. BABEL J. HOUBER J.P.
Kératocônes et sclérotiques bleues dans une anomalie
congénitale du tissu conjonctif.
J. génét. Hum., 17, 3-4, 241-246, 1969
8. BACCHUS
A quantitative abnormality in serum mucroprotein in
the Marfan's syndrome.
Amer. J. Med. 25,744, 1958.

9. BANGA, BALO, ZABO.
Metacollagene as the apparent elastine.
J. gerontol., 11, 242-250, 1956.
10. BARRIERE H., BUREAU B., de BERRANGER et WELIN J.
Syndrome de Marfan chez 2 jumeaux bivitellins.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 80, 2; 165-166, 1973.
11. BAY R.
Considérations générales sur le syndrome de Marfan
Prensa. Méd. argent., 57, 22, 1097-1099, 1970.
12. BEALS R.K. et HECHT F.
Arachnodactylie congénitale avec contracture. Trouble
héréditaire du tissu conjonctif.
J. Bone Jt Surg., 53-A, 5, 987-993, 1971.
14. BENGISU N.
Syndrome de Marfan.
Bull. soc. Fr. Ophtal., 70-106, 1957.
15. BERCU G. et coll.
Le facteur familial dans le syndrome de Marfan.
J. Belge, Radiol., 52, 3, 121-127, 1969.
16. BERCU G.
Facteurs héréditaires dans le syndrome de Marfan.
Observations de 9 cas de la même famille dans 3 généra-
tions.
Fortschr. Geb. Röntgenstr., 104, 6, 820-825, 1966.
17. BERENSON.
Mucopolysaccharides dans les urines dans le syndrome
de Marfan.
Fed. Proc., 18, 190, 1959.
18. BERNI - CANANI M.
Etude de la première phase de l'hémostase dans les
syndromes d'Ehlers-Danlos et de Marfan
Haemat. Arch., 52, 12 spt. 1130-1150, 1967.

19. BERTRAND J.J., HART M.L.
Les stries angioïdes de la rétine. Leurs rapports avec la pathologie générale.
Concours méd., 93, 9, 1503-1506, 1971.
20. BESSAS C.
Syndrome de Marfan dans 3 générations.
Ann. Oculist. Paris, 201, 10, 1070, 1968.
21. BESSIERE E., VERIN P., BROUSTET A., LE REBELLER M.J.
Biopsies cutanées et recherches d'acides aminés urinaires dans les ectopies du cristallin.
Bull. Mem. Soc. Franç. Ophtal., 81, 327-334, 1968.
22. BEYER P. KLEIN M.L., ISZEPEY E.
Maladie de Marfan avec raideurs articulaires importantes atteignant les quatre enfants de la même fratrie et leur mère.
Arch. franç. Péd. 22, 2, 210-216, 1965.
23. BLANCHINE W Josette
The Marfan's syndrome revisited.
The Journal of Pediatrics, 79, 4, 1971.
24. BICKEL H. JAEGER W., WOLLENSACK J., TELLER W. KRAUS E.
Altérations oculaires dans les maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Ber. dtsh. Ophtal. Ges. , 69, 13-73, 1968.
25. BLAXTER P.L.
Sphérophakia.
Trans. Ophtal. Soc. U.K.J., 88, 621-632, 1968.
26. BOISSE J.
Essai d'une orientation clinique dans le diagnostic des amino-acidopathies. Symptômes urinaires, neuro-psychiques et oculaires.
Press. méd., 76, 19, 903-906, 1968.

27. BOLANDE et TUCKER.
Pulmonary emphysema, another cardiorespiratory lésion
as part of the Marfan's abiotrophy.
Pediatrics, 33, 356-366, 1964.
28. BOLANDE R.P.
The nature of the connective tissue abiotrophy in the
Marfan's syndrome.
Lab. Invest., 12, 1087-1093, 1963.
29. BONAMOUR G.
Affections congénitales du cristallin.
Ophtalmologie clinique.
DOIN édit. II, 538, 1969.
30. BONNET M., VILLON J.C.
La sclère.
Arch. Ophtal. Paris, 33, 1, 67-72, 1973.
31. BOWERS D.
The S. family revisited.
Canada M. A.J., 89, 337, 1963.
32. BOWERS D.
William's prior description of Marfan's syndrome.
Amer. J. ophtal., 50, 154-155, 1960.
33. BREGEAT P., REGNAULT F.
Traitement prophylactique du décollement de la rétine.
Année ther.clin. Ophtal. 21, 345-355, 1970.
34. BREMER J.
Anomalies congénitales du métabolisme avec altérations
oculaires.
Klin. Mbl. Augenheilk, 152, 1, 110, 1968.
35. BRENTON D.P., DOW C.J.
Homocystinurie et syndrome de Marfan.
J. Bone Jt Surg., 54B, 2, 277-298, 1972.

36. BRETT P.R.
Ptosis congénital, cataracte et syndrome de Marfan chez les enfants.
Trans. Ophtal.Soc. NZ, 22, 1, 149-151, 1969.
37. BROUSTET P., LE COULANT P., BOUISSOU H. et coll.
Lésion aortique et syndrome de Marfan.
Présentation d'une observation avec histologie cutanée en microscopie optique et électronique.
Bull. Soc. Franç. Derm., 74, 1, 141-144, 1967.
38. BURIAN H.M.
- A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma.
Amer. J. Ophtal., 50, 6, 1187, 1960.
- Histologic study of the Chamber Angle of Patients with Marfan's syndrome.
Arch. Ophtal. 65, 323, 1961.
39. CALMETTES et DEODAT.
Syndrome de Marfan et malformations mandibulo-faciales.
Soc. oto. neuro.laryngo. de Toulouse. Extrait des archives et revues générales d'Ophtalmologie, 416-417, 1956.
40. CAMPBELL P.N., GREVILLE G.D.
The structure of collagen. Essays in Biochemistry.
5, 59 Biochemical Society.
41. CAVA E.F., DREIER R.L.
Le syndrome de Marfan au cours de la grossesse : rapport d'un cas.
Amer. J. Obstet. Gynec., 110, 2, 250-253, 1971.
42. CERNEA P., ZBRANCA E.
L'homocystinurie et le syndrome de Marfan.
Ann. Oculist., Paris, 205, 1, 167-178, 1972.
43. CHAPMAN J.A.
Fibroblastes et collagène.
Brit. Med. Bull., 18, 233, 1962.

44. CIPOLLONI P.B., SHANE S.R., MARSHALL R.J.
Flutter auriculaire chronique chez des frères atteints de syndrome de Marfan.
Circulation, 31, 4, 572-574, 1965.
45. CONTE J. et coll.
Les fistules artério-veineuses rénales après ponction biopsie du rein. Rôle favorisant de la dystrophie conjonctivo-élastique de Marfan.
U.Urol. 78,9,776-782, 1972.
46. CORNETTE M., FOCAN C.
Syndrome de Marfan, stries angioïdes de la rétine et comitialité.
Acta neurol. Belg., 71, 6, 445-452, 1971.
47. CORNET
Contribution à l'étude de la dolichosténomélie.
1964.
48. CORONE P., PERNOT J.M., ROZO L.
Les manifestations cardio-vasculaires de deux affections secondaires à des troubles innés du métabolisme du tissu conjonctif : la maladie de Hurler et le syndrome de Marfan.
Coeur, 3, 3, 339-348, 1972.
49. COUVREUR J.
Un cas historique de syndrome de Marfan.
Nouv. Presse méd., 3,20, 1321, 1974.
50. CROSS H.E., JENSEN A.D.
Surgical treatment of dislocated lenses in the Marfan's syndrome.
Trans. Amer. Acad. Ophtal. otolaryng., 76, 1491-1499, 1972.
51. CROSS H.E., JENSEN A.D.
Manifestations oculaires dans le syndrome de Marfan et l'homocystinurie.
Amer. J. Ophtal., 75, 3, 405-420, 1973.

52. DARMAILLACQ R.L., et MORETTI G.
Perforations spontanées de l'intestin grêle et syndrome de Marfan.
Mem. Acad. Chir., 91, 4-5, 165-169, 1965.
53. DAS C., MISRA K.
Marfan's syndrome.
J. All-India Ophtal. Soc., 16, 3, 154-156, 1968.
54. DECKERS P.F.L.
Etude biochimique du syndrome de Marfan.
Presse Med., 79, 37, 1639-1640, 1971.
55. DEGOS L.
Epidémiologie des leucoses aiguës.
Revue du praticien, 23,1, 1973.
56. DEJEAN C., VIALLEFON H.
Arachnodactylie.
Rev. oto Neuro. ophtalmo., 28,6, 343-346, 1956.
57. DENEE J.M.
Contribution à l'étude clinique des manifestations neurologiques de la maladie de Marfan chez l'adulte.
Thèse Paris 1972.
58. DE VELASCO RAMI J.A., et coll.
Syndrome de Marfan avec insuffisance mitrale dans divers membres d'une même famille.
Rev. esp. Cardiol., 24, 1, 95-105, 1971.
59. DERRIEN
Manifestations cutanées du syndrome de Marfan et d'Ehlers-Danlos.
Thèse Bordeaux 1963.
60. DI MATTEO J., PICARD R. et coll.
Polykystose rénale associée à un syndrome de Marfan frustre avec dilatation de l'aorte initiale et insuffisance aortique.
B.M. Soc.Méd.Hôp.Paris, 116, 16, 1665-1673, 1965.

61. DI MATTEO J., VACHERON A. et collab.
Anévrysmes multiples de la valve mitrale. Endocardite
bactérienne et syndrome de Marfan.
Coeur Méd. Inter. 10, 3, 519-524, 1971.
62. DE TIZIO A., MELCHIONDA C.
Syndrome de Marfan atypique.
J. Genet. Humaine., 14, 4, 267-287, 1965.
63. DODION J., PARMENTIER R.
Syndrome de Marfan avec insuffisance mitrale, arriéra-
tion mentale et agénésie ovarienne.
Acta. Paediat. Belgica., 23, 17-26, 1969.
64. DONATIEN Y.
Contribution à l'étude des manifestations cardio-
vasculaires du syndrome de Marfan.
Thèse Paris 1965.
65. DUFFNER L.R., PETERSON K.J.
Marfan's syndrome.
Arch. Ophtal. Chicago., 84,4, 522-523, 1970.
66. DUFOUR R.
Le traitement du décollement rétinien de l'aphaque.
Année ther.clin. Ophtal., 21, 277-282, 1970.
67. DWYER E.M.jr, TRONCALE F.
Pneumothorax spontané et affection pulmonaire dans le
syndrome de Marfan
Ann. of Int. Med., 62, 6, 1285-1292, 1965.
68. EPSTEIN
Hereditary dysplasia of bone, with kyphoscoliosis,
contracture and abnormally shaped ears.
J. pediat., 73, 379, 1968.
69. ESTES J.W., CAREY R.J., DESAL E.G.
Syndrome de Marfan.
Arch. Int. Med., 116, 6, 889-893, 1965.

70. EZRA P.
Le pneumothorax spontané au cours de la maladie de Marfan (à propos d'une observation).
J. franç. Méd.Chir. thor., 23, 5, 461-467, 1969.
71. FABRE M.T., DURET J.C., BROUSTET A. et BOUISSOU H.
Ultra structure du derme dans le syndrome de Marfan.
Presse méd., 76, 9, 419-422, 1968.
72. FALLS H.F.
Detection of the carrier state of genetically determined eye diseases.
In Beard C.
"Symposium on congenital anomalies of the eye."
C.V. Mosby. Co. Pub. Saint-Louis, 34-52, 1968..
73. FALLS H.F.
Chromosomal abnormalities in ophtalmology.
In Beard C. "Symposium on congenital anomalies of the eye"
C.V. Mosby Co. Publ. Saint-Louis, 14-33, 1968.
74. FINE B.S., A.J. TOUSIMIS.
The structure of the vitreous body and the suspensory ligament of lens.
Arch. Ophtal. Chicago., 65, 95-110, 1961.
75. FISCHER R.M., VARROY J.C.
Ectopies cristalliniennes et métabolisme des acides aminés.
Clin. Opthal., 4, 71-79, 1972.
76. FRACCARO M., TESTA G.
Variabilité de la manifestation de l'arachnodactylie dans deux familles italiennes.
J. Genet. hum., 6, 255-278, 1957.
77. FRANCESCHETTI A., FRANCOIS J., BABEL J.
Dégénérescence tapeto rétinienne et syndrome de Marfan.
Rapport Soc. Fr. Oph. Les hérédo-dégénérescences chorio-réтиниennes. Masson éditeur, II, 1193, 1963.

78. FRANCOIS J.
Ocular manifestations in certain congenital errors of metabolism.
In Beard C. "Symposium on congenital anomalies of the eye".
C.V. Mosby Co. Publ. Saint Louis 157-198, 1968.
79. FRANCOIS J.
L'hérédité en ophtalmologie.
Bull. Soc. Belge Oph., 118, 2, 306-307, 1958.
80. FRANCOIS J.
Diagnosis of blindness in the infant.
Ann. Ophthal., 2,6, 533-554, 1970.
81. FRANCOIS J.
Manifestations oculaires dans certaines erreurs congénitales du métabolisme.
Ann. Méd. Nancy, 6, 253-260, 1967.
Ann. Oculistiques Paris, 205, 263-281, 1972.
82. FRANCOIS J.
Homocystinuria.
In Winkelman J.E. et CRONE R.A. : "Perspectives in ophthalmology".
Exc.méd. Found Amsterdam, 2, 81-95, 1970.
83. FRANCOIS J., BERGER, SARAUX H.
- Les aberrations chromosomiques autosomales en ophtalmologie. J. génét. Hum., 15, 133-208, 1968.
- Hérité en ophtalmologie.
Le syndrome de Marfan, 788, 1958. Masson édit.
84. GABORIAN J.
Contribution à l'étude de la microsphérophakie.
Thèse Paris 1968.
85. GALY
Emphysème et maladie de Marfan.
Revue Lyonnaise de Médecine. 17, 15, 631-649, 1968.

86. GAUDIER B., FRANCOIS P. et coll.
Homocystinurie. Etude de 3 observations.
Presse médicale 76, 2, 88, 1968.
87. MATALON R., DORFMAN A.
The accumulation of hyaluronic acid in cultured fibroblasts of the Marfan's syndrome.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 32, 150, 1968.
88. GILLET P. et VOUSURE G.
Syndrome de Marfan.
Acta Paediat. Belg., 15, 314-322, 1961.
89. GIURGEA N.
Ectopie du cristallin dans le cadre des syndromes de Marfan et de Weill-Marchesani.
Ann.Oculist. Paris, 204, 1, 84, 1971.
90. GOLDBERG M.F. et RYAN S.J.
Staphylome intercalaire dans le syndrome de Marfan.
Amer. J. Ophtal., 67, 3, 329-335, 1969.
91. GORDON A.M.
Abraham Lincoln. Un cas célèbre de syndrome de Marfan.
Méd. et Hyg., 24, 755, 1155-1156, 1966.
92. GOUX J.P. et KALLAY O.
Les complications oculaires des erreurs congénitales du métabolisme.
Bull. Soc. Belge Opht. 157, 1, 310, 1971.
93. GOUX J.P. et KALLAY O.
Syndrome de Marfan et trouble métabolique.
Bull. Soc. Belg. Opht. 150, 707-714, 1968.
94. GRAETHER J.M., BURIAN H.M.
The effects of amino-acetonitrile on somatic and ocular development in the foetal rabbit.
Arch. Ophtal. 69, 602, 1965.

95. GRENET P., BADOUAL J. et coll.
Pneumothorax et maladie de marfan.
Arch. franç. Ped., 26, 2, 227, 1969.
96. GRENIER B., LAUGIER J. et coll.
Maladie de Marfan et arthrogrypose. A propos d'un cas
chez un nouveau-né.
Arch.franç.Péd. 26, 2, 228, 1969.
97. HARNAGEA E., BARBULESCU C.
Aspects cliniques et génétiques dans le syndrome de
Marfan.
Ann. Oculist. Paris, 203, 3, 274, 1970.
98. HART M.
L'association de stries angioïdes du fond d'oeil
et de la drépanocytose.
Thèse Paris 1970.
99. HAUT J.
Syndrome de Marfan.
La clinique ophtalmologique.
14 avril 1967.
100. HAYEM F.
Manifestations cardio-vasculaires du syndrome de Marfan.
Coeur et Méd. Int., 1, 2, 165, 1962.
101. HAYEM F.
Les maladies osseuses constitutionnelles VIII; la mala-
die de Marfan.
Revue Rhumat., 32, 5, 263-271, 1965.
102. HEBERT M.
Syndrome de Marfan. Ectopies cristalliniennes opérées.
Bilan 10 Ans après.
Bull.Soc. Opht. Franç., 68, 9-10, 781-784, 1968

103. HECHT F. et BEALS R.K.
"Nouveau " syndrome d'arachnodactylie contracturale
congénitale primitivement décrite par Marfan en 1896.
Pediatrics, 49, 4, 574-579, 1972.
104. HEILMANN K. , SUSCHKE J. MURKEN J.D.
Syndrome de Marfan. Etudes ophtalmologiques cliniques,
biochimiques, et génétiques.
Ber. dtsch. ophtal. Ges. , 70,457-461, 599-601, 1969.
105. HEILMANN K. , SUSCHKE J. et coll.
Syndrome de Marfan.
Klin. Pädiat. 185, 1, 43-51, 1973.
106. HELDRICH F.J. jr, WRIGHT C.E.
Le syndrome de Marfan . Diagnostic chez le nouveau-né.
Ann. J. , Dis. Child., 114, 4, 419-423, 1967.
107. HENKIND A. , ASHTON N.
Ocular pathology in homocystinuria.
Tr. Oph. Soc. U.K.J. , 85, 21-37, 1965.
108. HERVOUET F. , ERTUS M.
Les structures oculaires au microscope à balayage.
Masson Ed. , 70-77,1973.
109. HINDLE N.W., CRAWFORD J.S.
Dislocation of the lens in Marfan's syndrome. Its effects
and treatment Canada J. Ophtal ., 4, 2, 128-135,1969.
110. HIRST A. et GORE I.
Syndrome de Marfan. Revue générale.
Acquisit., nouv. Path. cardio-vasc., 16,2, 221-233, 1974.
111. HIRTENSTEIN A.
Progressive dislocation of the lens.
Trans. Ophtal. Soc. U.K. , 90,851-859,1970.
112. HURYCH J., CHVAPIL M.
The role of free hydroxyproline in the biosynthesis of
collagen.
Biochim., Biophys. Acta., 107, 91-96, 1965.

113. INFORTUNA M. , GEMELLI M.
Particularité hématologique dans un cas de syndrome de Marfan.
Minerva ped., 22, 49, 2442-2443, 1970.
114. INGELRANS P. et coll.
Anévrysme de la crosse de l'aorte chez une enfant de 12 ans présentant une dystrophie ostéo-tendineuse.
Discussion avec le syndrome de Marfan.
Arch. franç. Ped., 23, 10, 1201, 1966.
115. JAMPEL R.S.
Ophthalmic overviews.
J. ,Ped. Ophtal. , 7, 3, 137-138, 1970.
- II6. JARLIER
Med. Infant. , 69, 203-206, 1962.
- II7. JASIN M. et coll.
Relationship between urinary hydroxyproline and growth.
J; clin . Invest., 41, 1928-1935, 1962.
118. JAY B.
Glaucoma associated with spontaneous displacement of the lens.
Brit. J. Ophtal. 56, 3, 258-262, 1972.
119. JONES C.R. , BERGMAN M.W.
Urinary hydroxyproline excretion in Marfan's syndrome as compared with age matched controle.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 116, 931, 1964.
120. JONES C.R. , VAN ITALLIE T. B.
Diminution de l'élimination d'hydroxyproline dans le syndrome de Marfan, après traitement par le methandros-tenolone.
J.A.M.A., 207,11,2085-2086,1969.
121. JOSEPH M.C., MEADOW S.R.
L'index métacarpien des nourrissons.
Arch. Dis. Child. , 44, 236, 515-516, 1969.

122. JOUVE A., DELAAGE M. TORRESANI J.
Incidence du syndrome de Marfan en pathologie cardiaque.
Presse Med., 66, 91, 2036-2039, 1958.
123. JUIF ET DAYEZ.
Syndrome de Marfan.
Strasbourg Med., 14, 51-56, 1963.
124. JULIEN J. et de BOUCAUD D.
Anévrysme dans le système de la veine de Galien et
syndrome de Marfan.
Bordeaux méd., 4, 11, 3245-3252, 1971.
125. KACHELE G. E.
The embryogenesis of ectopia lentis.
Arch. Ophtal. (Chicago), 64, 135, 1960.
126. KAMEN S.
Manifestations buccales du syndrome de Marfan chez des
jumeaux.
Oral Surg., 21, 1, 19-26, 1966.
127. KLEIN D.
Les consultations génétiques en ophtalmologie.
Ophtalmologica Basel , 158, 5-6, 521-540, 1969.
128. KLEIN D., IONASESCO V.
Considération sur un cas présentant un syndrome de
Marfan atypique avec épilepsie, oligophrénie et
colobome irien.
Rev. oto. neuro. ophtal., 41, 7, 414-424, 1969.
129. KOHN et STRAUSS
Marfan's syndrome
Pediatrics., 25, 872-877, 1960.

130. KWITKO M.L.
Anterior chamber cleavage syndrome . Anterior segment malformations.
In Brunette J.R. et Bardeau A. : "Progress in neuro-ophtalmology"
Exc méd. Found. Amsterdam., 2, 313-325, 1969.
131. LAITINEN O., IIVANAINEN M.
Collagen metabolism of the skin in Marfan's syndrome.
Clin. Chim. Acta., 21,321,1968.
132. LALICH
Alteration of elastin and orientation of collagen in angiolythyrism.
Arch. Path., 82, 2, 129-137, 1966.
133. LAMBERG S.I. et DORFMAN A.
Synthesis and degradation of hyaluronic acid in the cultured fibroblasts of Marfan's disease.
J. clin. Invest., 52, 10, 2428-2433,1973.
134. LAMY M., JAMMET M., DEJOULX B.
Syndrome de Marfan.
Pédiatrie, 19, 61-70, 1964.
135. LAPLANTE L., DESROCHERS Y.
Syndrome de Marfan et insuffisance mitrale.
Union Med. Canada, 99, 4, 657-662, 1970.
136. LARMANDE A.M., JEZEGABEL C., LARRIEU C.
Le cristallin dans la maladie de Weill-Marchesani.
Bull. Mem. Soc. Franç. Ophtal. 81, 335-351, 1968.
137. LE COULANT P., TAMISIER J.M. et coll.
Syndrome de Marfan.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph., 81, 1, 55-56, 1971.

138. LEDOUX A., GILLE P, et coll.
Pneumothorax spontané familial : syndrome de Marfan.
Ann. méd. Nancy, 9, 275-279, 1970.
139. LEEMING J.T., Mc. KUSICK V.A.
Serum seromucoïd levels in Marfan's syndrome.
Bull. J. Hop. Hosp., 110, 38, 1962.
140. LEMENAGER J., RENAULT P., NEEL J.P., FEUTRY J.P.
Les accidents respiratoires de la maladie de Marfan.
J; Franç. Med. Chir.Thor., 22, 4, 439-448, 1968.
141. LEONARD S.
Homocystinuria. A differential diagnosis of Marfan's syndrome.
Oral Surg. 36, 2, 214-219, 1973.
142. LIPSON E.H., VISESKUL. C.
The clinical specturum of congenital contractural arachnodactyly. A case with congenital heart disease.
Z. Kinderheilk., 118, 1, 1-8, 1974.
143. LIPTON R.A., GREENWALD R.A., SERIFF N.S.
Pneumothorax et poumons en ruche d'abeilles dans le syndrome de Marfan.
Amer. Rev. resp. Dis., 104, 6, 924-928, 1971.
144. LIVANAINEN M., LAITINEN O, PALO J.
Critères diagnostiques dans la maladie de Marfan.
Ann. Med. Int. Fenniae., 56, 1, 23-27, 1967.
145. LORNOY W.
Syndrome de Marfan avec lésions cardio-vasculaires.
Acta. Clin. Belg., 23, 5, 279-290, 1968.
146. LOVEMAN A.B., GORDON A.M., FLIEGELMAN M.T.
Marfan's syndrome , some cutaneous aspects.
Arch. Dermat., 87, 428-435, 1963.

147. LYNAS, MERRET.
Marfan's syndrome in Northern Ireland.
Ann. Hum. genet., 22, 289, 1958.
148. MACEK M., HURYCH J.
Study on fibroblasts in Marfan's syndrome.
Humangenetik., 3, 87, 1966.
149. MACKENZIE, FREEMAN H.
The lens and vitreous.
Arch. Ophtal. Chicago., 80, 1, 132-144, 1968.
150. Mc KUSICK V.A.
The genetic mucopolysaccharidoses. Circulation 31, 1-4,
1965.
151. Mc KUSICK V.A.
Heritable disorders of connective tissue.
The C.C. Mosby Company Saint-Louis Mo, 3rd edition ,
41-109,1966.
152. Mc LEOD P.M. et FRASER F.C.
Congenital contractural arachnodactyly. A heritable
disorder of connective tissue distinct from Marfan's
syndrome.
Amer. J. Dis. Child., 126, 6, 810-812, 1973.
153. MARFAN A.
Un cas de déformation congénitale des quatre membres ,
plus prononcée aux extrémités , caractérisée par l'al-
longement des os avec un certain degré d'amincissement.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 13, 220, 1896.
154. MAROTEAUX P.
La maladie de Marfan.
Gaz. med. France., 75, 3, 569-577, 1968.
155. MARTENET A.C., CURTIUS H.C., ANDERS P.W.
Altérations oculaires de l'homocystinurie. II : les
acides aminés de l'humeur aqueuse.
Arch. Ophtal. Paris, 28, 3, 295-302, 1968.

156. MATHUR S.P.
Marfan's syndrome in a family.
J. All-India. Ophtal. Soc., 16, 3, 157-159, 1968.
157. MAWAS E., PARIZOT H.
Cryochirurgie des cristallins ectopiques chez les jeunes sujets.
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 68, 9-10, 749-753, 1968.
158. MIELLE P.
Modification de la réfraction au cours des maladies oculaires.
Thèse Paris 1968.
159. MILLS D.W.
Mesodermal dysgenesis of the anterior segment of the eye.
Canada J. Ophtal., 2, 4, 279-283, 1967.
160. MOREAU P.
Discussion du rapport; la cryo-ophtalmologie.
Bull. mem. Soc. Franç. Ophtal., 84, 74-77, 1971.
161. MOREAU P.
Le cristallin.
In Paufigue L. : "Progrès en ophtalmologie".
Flammarion éditeur , 295-336, 1968.
162. MOREAU P.
Syndrome de Marfan.
J. Med. Lyon, 43, 1925, 1962.
163. MORERE P.
Les manifestations thoraco-pulmonaires de la maladie de Marfan.
Sem. Hôp. Paris., 48, 43, 2807-2812, 1972.
164. MORETTI G., LE COULANT P., STAEFFEN J., CATANZANO G., BROUSTET A.
La peau dans le syndrome de Marfan.
Presse médicale, 72, 50, 2985, 1964.

165. MORETTI G., STAEFFEN J., BROUSTET A.
Bloc auriculo-ventriculaire complet dans le syndrome de Marfan.
Presse médicale, 72, 605, 1964.
166. MORETTI G., STAEFFEN J., BROUSTET A.
Le syndrome de Marfan.
Concours médical, 88, 3, 335-348, 1966.
167. MORETTI G., STAEFFEN J., BROUSTET A.
Au sujet d'un cas de syndrome de Marfan avec hyper-élasticité cutanée.
Bordeaux Chir., 1, 38, 1966.
168. MOSTEFAI M.C., BERRAH A., et coll.
Syndrome de Marfan et maladie mitro-aortique. A propos d'un cas.
Tunisie Med., 1, 63-67, 1968.
169. MURDOCH J.L., WALKER B.A., HALPERN B.L.
Life expectancy and causes of death in the Marfan's syndrome.
New Engl. J. Med., 286, 15, 804-808, 1972.
170. MOUTSCHEN J., HARIGA J.
Quelques considérations sur la pénétrance et l'expressivité.
J. génét. hum., 18, 2-3, 197-216, 1970.
171. NEIMANN N. et coll.
Maladie de Marfan chez un nouveau-né avec atteinte polyviscérale.
Ann. Ped., 44, 40/10, 619-624, 1968.
172. NICOLAS J.G.
Syndrome de Marfan : diplopie monoculaire bilatérale.
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 72, 9-10, 903, 1972.
173. NIETO C.L.
Homocystinurie et syndrome de Marfan.
Arch. Sociedad esp. Oftalmol., 32, 12, 995-1006, 1972.

174. NORDMANN J.
Biologie du cristallin
Rapport Soc. Fr. Oph., 306, 1954.
175. OBRINK B., WASTESON A.
The nature of the interaction on chondroitin - 4 -
sulfate and chondroitin - sulfate - proteoglycan
with collagen.
Biochem. J. 121, 227, 1971.
176. O'DOHERTY N.J.
Syndrome de Marfan néonatal avec malformations des voies
urinaires.
Proc. Roy. Soc. Med. 59, 6, 483, 1966.
177. PAGE.
Molecular diseases of connective and vascular tissue.
Lab. Invest, 15, 11, 1643, 1966.
178. PASZTOR P. et HUTTMANN A.
L'importance clinique et radiologique du signe de
Parker-Hare dans le syndrome de Marfan.
Ann. Péd. (sem. Hôp. Paris) 6/2, 414-417, 162-165, 1971.
179. PAUFIQUE L., RAVault M.P.
Association dans une même famille d'un colobome du
cristallin et d'un syndrome de Marfan.
Bull. Soc. Fr. Opht., 1, 103, 1964.
180. PERNOT J.M. SOULIE J, FACQUET J.
L'insuffisance aortique du syndrome de Marfan.
Arch. Mal. Coeur., 59, 10, 1518-1526, 1966.
181. PHORNPHUTKUL C., ROSENTHAL A.
Manifestations cardiaques du syndrome de Marfan chez les
nourrissons et les enfants .
Circulation , 47, 3, 587-596, 1973.

182. PIERAGGI-FABRE M.T. , BOUISSOU H.
Reflexions sur le fibroblaste cutané dans le syndrome de Marfan et l'homocystinurie.
Presse Med., 79, 37, 1631-1634, 1971.
183. PIETRUSCHKA G. , PRIESS G.
Symptomatologie clinique et pronostic du syndrome de Marfan et de Marchesani.
Klin. Mbl. Augenheilk, 159, 4, 468-478, 1971.
184. PINKUS H., KEECH M.J.
Histopathologie des striae distensae, en particulier de la guérison des stries et des plaies dans le syndrome de Marfan.
J. of Invest. Derm., 46, 3, 283-292, 1966.
185. PRINGUET R.
Dystrophies élastiques systématisées.
Med. Infant., 75, 5, 345-363, 1968.
186. PROCKOP D.J. , KRNIRIKKO I.I.
Relationship of hydroxyproline excretion in the urine to collagen metabolism.
Ann. Intern. Méd., 66, 1243, 1967.
187. RAGHIB G. et coll.
Syndrome de Marfan avec insuffisance mitrale.
Amer. J. cardiol., 16, 1, 127-132, 1965.
188. RAHMAN M.
Homocystinurie. Review of four cases.
Brit. J. ophtal. 55, 5, 338-342, 1971
189. RAMSEY M.S. , FINE B.S. , SHIELDS J.A.
Syndrome de Marfan. Etude histologique des observations oculaires.
Amer. J. Ophal., 76, 1, 102-116, 1973.
190. RAVAUULT M.P.
Syndromes en ophtalmologie
Doin édit., 237, 1970.

191. REA F. , DI TULLIO M.T.
Contributions à l'étude des chromosomes dans la maladie de Marfan.
La Pediatria., 76, 4, 542-546,1968.
192. ROEDERER
Syndrome d'Ehlers-Danlos et syndrome de Marfan.
Arch. Franç. Ped. , 8, 2, 192, 1951.
193. ROCHER D.
La maladie de Marfan. Ses manifestations pulmonaires.
A propos d'un cas de pneumothorax spontané récidivant.
Thèse Paris 1968.
194. ROMANO G., TORTOROLO G., VENTO R.
Le syndrome de Marfan
Minerva Ped., 17, 28, 1467-1481,1965.
195. ROSS L.J.
Arachnodactyly.
Am. J. of Dis Child., 78, 417-436, 1949.
196. ROUSSEAU Ph. et coll.
Etude histochimique et ultrastructurale des fibroblastes cutanés en culture dans la maladie de Marfan.
Pédiatrie, 29, 5, 455-463, 1974.
197. SAHADEVAN M.G. et coll.
Flutter auriculaire chronique dans un cas de syndrome de Marfan.
Am. J. Med., 47, 6, 965-966,1969.
198. SAILER S.
Das Marfan syndrom. Ophthlalmic Litterature London., 22, 4, 404, 1968.
199. SALADO MARIN F.
Syndrome de Marfan et glaucome.
Arch. Soc. Oftal. hisp. amer., 29, 8, 694-695, 1969.

200. SARAUX H., BESNAINOU L.
Les syndromes maxillo-oculaires
Ann. Oculist., 198, 953-971, 1965.
201. SARAUX H., CLAUX J.M., GABORIAU J.
La microsphérophakie. Problèmes génétiques et thérapeu-
tiques.
Bull. Mem. Soc. Franç. opthal., 81, 352-357, 1968.
202. SCARPELLI D.G., GOODMAN R.H.
Observation de la structure fine du fibroblaste dans un
cas de syndrome d'Ehlers-Danlos avec syndrome de Marfan.
J. Invest. Derm., 50, 3, 214-219, 1968.
203. SCHEPENS C.
Le décollement de la rétine chez l'enfant.
Med. Trib., 12, 14, 3, 1971.
Presse Méd., 79, 36, 1611, 1971.
204. SCHOCKET S.S.
Syndrome du clivage antérieur chez un sujet porteur
du syndrome de Marfan.
Am. J. Opht., 66, 2, 272-275, 1968.
205. SCHWARTZ H.
Abraham Lincoln and the Marfan syndrome.
J.A.M.A., 187, 473-479, 1967.
205. SCOURAS J., CATTI A.
Les microphthalmies congénitales.
Ann. Oculist. Paris, 203, 11, 953-970, 1970
206. SEDDIK N., GAILLOUD C.
Fragilité scérale et rupture vasculaire spontanée
dans le syndrome de Marfan.
Bull. Mem. Soc. franç. opthal., 81, 257-265, 1968.
207. SIMPSON J.W., NORA J.J., Mc NAMARA D.G.
Syndrome de Marfan et affection mitrale.
Am. Heart. J., 77, 1, 96-99, 1969.

208. SJOERDSMA R.
Increased excretion of hydroxyproline in Marfan's syndrome.
Lancet., 2, 994, 1958.
209. SLIMAN N.
A propos de 16 cas de scolioses Marfan.
Tunis. Med., 2, 91-101, 1971.
210. SMITH R.R., WORTHINGTON J.W.
Paganini, the riddle and connective tissue.
J.A.M.A., 199, 820-824, 1967.
211. SORSBY A.
Ophtalmic genetics.
2nd Edit., 209, 97, 236-238, 1970, Butterworths Publ. London.
212. SOULIE P., VERNANT.
Manifestations cardio-vasculaires du syndrome de Marfan.
Arch. des maladies du coeur et des vaisseaux., 54, 121, 1961.
213. SOURDILLE J., LEGRAS M.
L'homocystinurie, ses pièges.
Bull. Soc. Belge Ophtal., 157, 2, 350-353, 1971.
214. STEINBERG I.
Un test d'examen simple pour le syndrome de Marfan.
Am. J. Roentgenol., 97, 1, 118-124, 1966.
215. STEINER R.M., WEXLER L.
Fistule artério-veineuse rénale. Unique découverte dans le syndrome de Marfan.
J. Urol. Baltimore, 106, 5, 631-634, 1971.

216. STONE J.H.
Cristallin ectopique, cardiologie et "signe de l'iris
tremblant".
Am. Heart J., 72, 4, 466-468, 1966.
Amer. J. Ophtal., 65,4, 657, 1968.
217. STRAND R.D., EISENBERG H.M.
Meningocèle du sacrum antérieur en association avec
le syndrome de Marfan.
Radiology., 99, 33, 653-654, 1971.
218. SUSCHKE J., HELLMANN K., MURKEN J.D., STEHR K.
Observations electrophorétiques et immunologiques
dans le syndrome de Marfan.
Deutsch. Med. Wschr., 94, 44, 2289-2290, 1969.
219. SYMBAS P.N. et coll.
Syndrome de Marfan avec anévrysme de l'aorte ascen-
dante et régurgitation aortique.
Traitement chirurgical et nouvelles remarques his-
tochimiques.
Am. J. cardiol., 25, 4, 483-489, 1970.
220. TANZER M.L.
Collagen metabolism in normal and lathyrptic chick.
J. Exp.Med., 119, 275, 1964.
221. TIJO J.H.
The human chromosomal satellites in normal persons
and 2 patients with Marfan's syndrome.
Proc. Nat. Acad.Sci.Washington., 46, 532-539, 1960.
222. TORTOLORO G., ROMANO C., et ŠEGNI G.
Mucopolysaccharides et syndrome de Marfan.
Minerva Ped., 17, 38, 1897-1903, 1965.
223. TUNA N., THAL A.P.
Some unusual features of the Marfan's syndrome.
Circulation, 24, 1154, 1961.

224. VALTY J.
Syndrome de Marfan
Clin. Ophtal., 1, 111-118, 1968.
225. VANCEA P., TUDOR E.
Contribution à l'étude de la dolichostenomelie.
Ann. Oculist., 196, 11, 1963.
226. VERGER P. et coll.
Syndrome de Marfan.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 79, 5, 495, 1972.
227. VIALLEFONT H.
Plusieurs cas de maladie de Marfan avec manifestations cardiaques.
Bull. Soc.Oph., 11, 1120-1134, 1961.
228. VIGY M.
Cardiologie : des clefs diagnostiques à portée de vue ou de doigts.
Concours med., 92, 22, 4945-4951, 1970
229. VON NOORDEN G.K., SCHULTZ R.O.
A gonioscopie study of the chamber angle in Marfan's syndrome.
Arch. ophtal. Chicago., 64, 929, 1960.
230. WACHTEL J.G.
Pathologie oculaire du syndrome de Marfan, y compris corrélation clinique, pathologique et explication d'un cristallin ectopique.
Arch. Opht., 76, 4, 512-522, 1966.
231. WALKER B.A., MURDOCH J.L.
Syndrome d'hypermobilité type Marfan.
Ann. of. Int. Med. 71, 2, 349-352, 1969.
232. WALKER B.A.
Elastic feber, alterations in rats treated with lathyrus odoratus.
Arch. Path., 64, 434-445, 1957.

233. WALKER B.A. , MURDOCH J.L.
Le signe du poignet. Observation physique utile
dans le syndrome de Marfan.
Arch. of Int. Med., 126, 2, 276-277, 1970.
234. WALSH F.B., HOYT W.F.
Clinical neuro-opthtalmology : The Marfan's syndrome.
3rd Edition. The Williams and Wilkins Co. Publ.
Baltimore., 1, 1025, 957-961, 1969.
235. WARTER J. STORCK D.
Contribution à l'étude des anomalies artérielles du
syndrome de Marfan.
J. Med. Strasbourg, 4, 6, 481-487, 1973.
236. WEIR B.
Kystes méningés dans une luxation congénitale du
cristallin.
J. Neurosurg., 38, 5, 650-654, 1973.
237. WEISS D.J.
Congenital mesodermal anomalies and glaucoma.
Invest. Ophtal., 7, 2, 123-126, 1968.
238. WOLLENSAK J.
L'oeil et les troubles métaboliques congénitaux
du tissu conjonctif.
Klin. Mbl. Augenheilk., 154, 4, 473-486, 1969.
239. YAMORI K.
Etudes sur les acides aminés libres dans les urines
de sujets avec maladies oculaires. II-Hydroxyproline
dans l'urine de sujets avec syndrome de Marfan.
Folia Ophtal. jap., 20, 6, 600-606, 1969.
240. ZELLWEGER H.
Chromosomal aberrations and their significance for
ophtalmo-oto-rhinolaryngologists.
Trans. Amer. Acad. Ophtal. and Otalaryng., 69,1,
33-50, 1965.

VU, le Président de Thèse

Professeur Henry SARAUX.

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine Lariboisière-
St-Louis,

Etienne FOURNIER.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Le Président de l'Université
PARIS VII

Michel ALLIOT.

